

Série A, N° 910
N° d'ordre 1730

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

ROBERT NOËL

Docteur en Médecine,

Chef des Travaux pratiques d'Histologie à la Faculté de Médecine de Lyon.

1^{re} THÈSE. — RECHERCHES HISTO-PHYSIOLOGIQUES SUR LA
CELLULE HÉPATIQUE DES MAMMIFÈRES.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 9^e Novembre 1922, devant la Commission d'examen.

MM. CAULLERY..... *Président.*

GENTIL..... } *Assesseurs.*
COMBES..... }

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS, VI^e

1922

Série A, N° 910
N° d'ordre 1730

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

ROBERT NOËL

Docteur en Médecine,

Chef des Travaux pratiques d'Histologie à la Faculté de Médecine de Lyon.

1^{re} THÈSE. — RECHERCHES HISTO-PHYSIOLOGIQUES SUR LA
CELLULE HÉPATIQUE DES MAMMIFÈRES.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 27 Novembre 1922, devant la Commission d'examen.

MM. CAULLERY..... *Président.*

GENTIL..... }
COMBES..... } *Assesseurs.*



PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS, VI^e

1922

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

MM.

Doyen MOLLIARD, *Professeur*. Physiologie végétale.

Doyen honoraire P. APPELL.

Professeurs honoraires. { P. PUISEUX.
VÉLAIN.
BOUSSINESQ.
BOUTY.

E. PICARD Analyse supérieure et algèbre supérieure.

Gaston BONNIER Botanique.

KOENIGS Mécanique physique et expérimentale.

GOURSAT Calcul différentiel et calcul intégral.

HALLER Chimie organique.

JOANNIS Chimie (Enseignement P. C. N.)

JANET Électrotechnique générale.

WALLERANT Minéralogie.

ANDOYER Astronomie.

PAINLEVÉ Mécanique analytique et Mécanique céleste.

HAUG Géologie.

H. LE CHATELIER Chimie générale.

Gabriel BERTRAND Chimie biologique.

M^{me} P. CURIE Physique générale et radioactivité.

CAULLERY Zoologie (Évolution des êtres organisés).

C. CHABRIÉ Chimie appliquée.

G. URBAIN Chimie minérale.

Émile BOREL Calcul des probabilités et Physique math.

MARCHIS Aviation.

Jean PERRIN Chimie physique.

G. PRUVOT Anatomie et physiologie comparée.

ABRAHAM Physique.

CARTAN Mécanique rationnelle.

Professeurs Cl. GUICHARD Géométrie supérieure.

LAPICQUE Physiologie.

GENTIL Géographie physique.

VESSIOT Théorie des groupes et calcul des variations.

COTTON Physique générale.

DRACH Application de l'analyse à la géométrie.

C. FABRY Physique.

Charles PÉREZ Zoologie.

Léon BERTRAND Géologie appliquée et géologie régionale.

DANGEARD Botanique (Enseignement P. C. N.).

LESPIEAU Théories chimiques.

LEDUC Physique théorique et physique céleste.

MONTÉL Mathématiques générales.

MACRAIN Physique du globe.

HÉROUARD Zoologie.

Rémy PERRIER Zoologie (Enseignement P. C. N.).

SAGNAC Physique théorique et physique céleste.

RABAUD Biologie générale.

PORTIER Physiologie.

BLAISE Chimie organique.

PÉCHARD Chimie (Enseignement P. C. N.).

AUGER Chimie analytique.

M. GUICHARD Chimie minérale.

GUILLET Physique.

Secrétaire Daniel TOMBECK.

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR POLICARD

Hommage reconnaissant.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551415_0066

RECHERCHES HISTO-PHYSIOLOGIQUES SUR LA CELLULE HÉPATIQUE DES MAMMIFÈRES

par Robert NOËL

Docteur en médecine, Chef des travaux pratiques d'histologie
à la Faculté de Médecine de Lyon.

PLANCHES I-VIII.

INTRODUCTION

Le but de ce travail est de rechercher les modifications morphologiques que subit la cellule hépatique sous l'influence de diverses conditions de fonctionnement. Les aspects que présente cet élément très plastique sont constamment variables; ils dépendent de facteurs physiologiques; c'est donc avec l'esprit physiologique qu'il faut aborder leur étude.

De plus en plus l'histologie tend à devenir physiologique. Cette tendance n'est pas nouvelle. Elle est un retour à une conception déjà ancienne, celle de **Cl. Bernard**, **Charles Robin**, **Ranvier**, **Virchow**, **Kühne**, **Rudolf Heidenhain**, **Langley**, etc... **Cl. Bernard** a précisé cette conception dans une phrase devenue classique : *il ne suffit pas de connaître anatomiquement les éléments organiques; il faut étudier leurs propriétés et leurs fonctions à l'aide de l'expérimentation la plus délicate. Il faut faire, en un mot, l'histologie expérimentale.*

On peut regretter que, sous l'influence d'une mauvaise utilisation des perfectionnements de la technique et en particulier de l'emploi exagéré et sans critique des couleurs d'aniline, les recherches histologiques aient abandonné la voie physiologique tracée par

d'aussi éminents précurseurs, pour s'orienter dans une direction strictement et exclusivement morphologique.

Quelques savants se sont efforcés, en particulier en France, de réagir contre cette conception. **Renaut** dans son enseignement et dans ses publications ne cessait de répandre les idées, qu'il avait fait siennes, de ses maîtres **Cl. Bernard** et **Ranvier**. — **Prenant**, dès 1898, écrivait : « La morphologie ne m'apparaît plus que comme un moyen, le véritable but est physiologique ». Sous leur influence on est revenu aujourd'hui à l'histologie expérimentale.

L'étude histophysiologique de la cellule hépatique est d'une extraordinaire complexité; aussi, envisageant le problème sous un angle spécial et relativement restreint, avons-nous surtout fait porter nos recherches sur les modifications importantes que subit le chondriome sous diverses influences physiologiques ou expérimentales; nous en exposerons les résultats dans l'ordre suivant.

Un premier chapitre contient les recherches faites dans le but d'établir, sur la cellule vivante, l'existence du chondriome et sa morphologie.

Dans un second chapitre, nous étudierons, sur des pièces fixées, les variétés de chondriosomes, leur rôle élaborateur, leur évolution. Un alinéa spécial est consacré à l'étude du glycogène envisagé exclusivement au point de vue de ses rapports éventuels avec le chondriome.

De ces recherches analytiques découle une conception d'ensemble relative au mode de fonctionnement du lobule hépatique. Nous lui avons consacré le troisième chapitre.

Dans le quatrième chapitre on trouvera l'étude de l'influence de diverses conditions physiologiques sur la structure de la cellule hépatique. Une première partie renferme les résultats obtenus après l'application de régimes exclusivement constitués de graisse, d'hydrates de carbone ou d'albuminoïdes. — L'influence de la digestion et du jeûne de courte durée, ne dépassant pas vingt-quatre heures, est étudiée dans la seconde partie.

Toutes les fois que l'occasion s'en est offerte, nous avons comparé les résultats obtenus à ceux de la cytologie végétale, afin d'établir un parallèle duquel se dégagent des conclusions intéressantes au point de vue de la cytologie générale.

*
* * *

Nous devons l'idée de ce travail à M. le professeur **Policard**, Notre maître qui, à bien des titres, a droit à notre reconnaissance, voudra bien trouver ici l'expression de notre déférente affection.

M. le professeur **Caullery** nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Nous gardons un souvenir ému de l'accueil qu'il nous a réservé.

M. le professeur **Henneguy** a offert à ce mémoire l'hospitalité de ces « Archives ». Nous le prions d'agréer l'hommage de nos très respectueux remerciements.

M. **Guilliermond** a consenti à s'intéresser à nos recherches et à nous aider de ses conseils. Qu'il nous soit permis de l'en remercier respectueusement.

Au talent de notre ami le docteur **Mangenot** nous devons la majeure partie des planches qui illustrent ce travail. Nous le prions d'accepter nos affectueux remerciements.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE VITALE

L'étude vitale devrait constituer le procédé idéal pour connaître la structure intime de la cellule, mais les techniques dont dispose à ce point de vue la cytologie sont encore trop rudimentaires pour qu'il soit possible de poursuivre des recherches et d'établir des résultats sur cette seule base. On ne peut, à l'heure actuelle, utiliser cette méthode de travail qu'à titre de contrôle des images observées sur les pièces fixées.

§ I. — *Observation de la cellule hépatique vivante.*

A. — TECHNIQUE

On ouvre d'un large coup de ciseau la cavité abdominale d'une Souris préalablement étourdie par un coup porté sur la tête; le foie est chargé par sa face inférieure sur la pulpe de l'index gauche;

la face supérieure se présente alors comme une surface convexe sur laquelle il est très facile de prélever une mince coupe de tissu hépatique à l'aide d'un rasoir bien affilé. La coupe est portée sur une lame recouverte de quelques gouttes de sérum de Locke tiède; le seul poids de la lamelle mise en place suffit à distendre parfaitement le parenchyme hépatique qui apparaît dès lors bien étalé. La durée de ces manipulations ne dépasse pas quelques secondes et il est fréquent de voir le cœur battre encore dans la cage thoracique de l'animal alors que la préparation est déjà disposée pour l'observation.

Le seul colorant à notre avis utile est le rouge neutre qui révèle les vacuoles intracellulaires. Ces formations sont, en effet, très difficilement observables *in vivo*, si l'on n'a pas recours à ce procédé dont l'application facile fournit des résultats immédiats et constants. On ne peut être aussi catégorique en ce qui concerne les colorants dits spécifiques du chondriome. C'est en vain que nous avons essayé le vert Janus, le violet dahlia, le bleu de pyrrhol, selon les indications des différents auteurs qui les ont tour à tour utilisés. Du reste nous voyons à leur usage une grave objection : la coloration ainsi obtenue, après un temps plus ou moins long (30 minutes au minimum), est postvitale et ne peut déceler que des éléments qui à coup sûr ne sont plus dans leur état normal. Il est inutile de chercher à connaître leur morphologie véritable par ce moyen, dont la seule raison d'être ne peut, dès lors, résider que dans l'identification des chondriosomes, identification basée sur l'action élective généralement admise de ces produits.

Point n'est besoin d'user de ces procédés, les chondriosomes se détachant parfaitement par leur forme et par leur réfringence sur le fond homogène du gel protoplasmique (voir Planche I). Le parenchyme hépatique apparaît comme une surface grisâtre, en damier, sur laquelle se détache la section des gros vaisseaux centro et périlobulaires qui constituent, pour des raisons que nous exposerons plus tard, des points de repères précieux pour l'étude de telle ou telle variété de chondriosomes. La veine centrolobulaire est entourée par une zone spéciale à laquelle nous avons donné le nom de « zone de repos permanent » et dans laquelle les

chondriocontes sont constants et très abondants. Si donc l'on veut observer les filaments chondriosomiques, un moyen pratique consiste à les rechercher autour des gros vaisseaux, sans vouloir identifier d'abord les veines portes et les veines sushépatiques. Cette identification se fera *a posteriori*, les veines sushépatiques étant cerclées de cellules dont le chondriome est constamment filamenteux, tandis que les cellules périportales contiennent en général des granulations élaborées.

On peut évaluer à vingt minutes le temps pendant lequel la cellule reste non modifiée; passé ce délai des altérations débutent; nous les étudierons ultérieurement.

B. — CONSTATATIONS

a) Le chondriome à l'état vivant.

La cellule hépatique observée dans le sérum de Locke tiède, sans coloration, quelques secondes après la mort de l'animal, présente les caractères suivants.

La périphérie des cellules est marquée par un cadre grisâtre, qui, très étroit et à peine perceptible au niveau du pôle biliaire, est beaucoup plus épais du côté des capillaires. A ce niveau, en effet, l'exoplasma est plus ou moins doublé par l'endothélium. Il existe donc une condensation cytoplasmique périphérique, comme de nombreux auteurs l'ont déjà indiqué.

Le cytoplasma dense et homogène possède une teinte gris pâle sur laquelle le chondriome tranche grâce à sa réfringence un peu plus forte (voir Planche I, figures 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7). Les chondriosomes se présentent soit sous forme de longs chondriocontes onduleux et diversement entrecroisés entre eux, soit sous forme de courts bâtonnets; tous ces éléments se détachent nettement et leur observation est des plus aisée sans le secours d'une coloration quelconque. Ils sont répartis à peu près uniformément dans l'aire protoplasmique et ne présentent pas de mouvements facilement perceptibles. Des mitochondries granuleuses sont disséminées entre les filaments; elles sont arrondies, de dimensions analogues, leur réfringence est identique à celle des chondriocontes.

Certaines cellules possèdent un chondriome presque exclusivement constitué par des filaments grêles, allongés et de calibre uniforme. Ailleurs, le cytoplasma contient en proportions à peu près égales des mitochondries et des filaments; ceux-ci apparaissent plus courts, plus épais, leur aspect paraît tassé; une de leurs extrémités semble quelquefois renflée. Enfin dans une dernière catégorie de cellules on peut observer des granulations dont le volume dépasse de beaucoup celui des mitochondries granuleuses. Leur réfringence est analogue à celle des chondriosomes : il s'agit là de plastes élaborés par le chondriome comme nous en établissons plus loin la preuve.

Bordé par une condensation périphérique nette, de contour ovoïde ou circulaire, le noyau est constitué par une plage uniforme dont la réfringence est légèrement plus accentuée que celle du cytoplasma; un ou deux nucléoles, quelques mottes chromatiques, sont les seules formations identifiables. On ne trouve pas trace de réticulum de linine.

b) Vésiculation du chondriome.

Tel est l'aspect général des cellules vivantes. Au bout d'un temps variable, entre cinq et vingt minutes, le chondriome s'altère et se présente alors sous forme de vésicules, arrondies ou fusiformes, selon qu'il s'agit de grains ou de chondriocontes (voir Planche I, figures 11, 12, 13, 14). Cette vésiculation est une altération et paraît être la première manifestation de l'autolyse cellulaire. On peut du reste la provoquer en remplaçant le sérum de Locke par de l'eau distillée ordinaire. C'est en somme une altération banale.

Comme l'ont déjà signalé de nombreux auteurs et en particulier **Fauré-Fremiet**, **Ciaccio**, **R. et H. Lewis**, **Cowdry**, **Lewitsky**, **Bang** et **Sjövall**, **Guilliermond**, les milieux hypotoniques provoquent immédiatement une série d'altérations qui aboutissent à la mort de la cellule. L'altération porte d'abord et surtout sur le chondriome et débute par un gonflement très appréciable des chondriocontes qui, en augmentant d'épaisseur, montrent sur leur partie axiale une région plus hyaline que la périphérie qui conserve sa densité et sa couleur ordinaire. Bientôt après, ce gonflement

s'accroît et aboutit à la transformation des chondriocontes en petites vésicules. Les mitochondries granuleuses se gonflent et prennent l'aspect de petites vésicules, mais cette transformation se produit lentement et succède toujours à celle des chondriocontes.

Cette vésiculisation du chondriome peut être aussi produite par les élévations de température comme **Policard, R. et H. Lewis, Cowdry** l'ont signalé ¹.

c) Granulations graisseuses.

À côté du chondriome, mais s'en distinguant nettement par leur réfringence très accusée, se trouvent des granulations arrondies, brillantes, en général plus volumineuses que les mitochondries; il s'agit de granulations graisseuses (Planche I, figures 8, 9, 10). La variabilité de leur taille (certaines sont punctiformes, d'autres dépassent de beaucoup les dimensions des chondriosomes granuleux) constitue un caractère distinctif, très net qui, ajouté à leur réfringence plus forte ², en fait des éléments qu'il est impossible de confondre avec le chondriome, sur la cellule vivante. Les granulations graisseuses, comme les éléments du chondriome, ont une répartition à peu près régulière : on les rencontre disséminées également sur toute la surface cytoplasmique.

d) Vacuoles.

Les vacuoles ne sont pas directement visibles sur la cellule vivante, à l'inverse de ce que nous venons de voir pour le chondriome et les granulations graisseuses. On peut très facilement et très rapidement les déceler par l'addition de rouge neutre au sérum de Locke utilisé pour le montage des préparations. Presque immédiatement, à la périphérie du fragment, on voit le colorant se précipiter dans l'intérieur des vacuoles; celles-ci se présentent alors sous la forme d'un pointillé rouge qui tranche sur l'ensemble inco-

1. Il y a lieu de rappeler à ce sujet les travaux faits sur l'action des milieux hypertoniques sur le chondriome de la cellule animale et végétale. Il y a contraction et amincissement des chondriocontes qui se déforment comme s'ils perdaient de l'eau (**R. et H. Lewis, Bang et Sjövall, Guilliermond**).

2. Une autre preuve en est donnée par l'action de l'acide osmique; voir le paragraphe consacré à l'étude postvitale.

lore du champ protoplasmique (Pl. II, fig. 1, 2, 3, 4). Ces vacuoles sont de toutes les tailles, les plus grandes peuvent atteindre la moitié du volume de la sphère nucléaire, les plus petites, qui sont les plus nombreuses, ont un diamètre inférieur à celui des mitochondries; entre ces deux extrêmes existe toute la série des intermédiaires. Leur forme est arrondie, souvent ovale, quelquefois anguleuse. Nous n'avons jamais observé la forme filamenteuse décrite dans la cellule végétale. Les vacuoles paraissent surtout localisées au voisinage du noyau; elles forment là, soit des amas circonscrits, soit un cercle plus ou moins complet autour de la membrane nucléaire. Au fur et à mesure qu'on s'éloigne de cette région, elles deviennent de moins en moins nombreuses; elles sont clairsemées comme autant de points rouges entre les chondriosomes et les granulations graisseuses visibles par leur réfringence propre. *Ni les uns, ni les autres ne prennent le rouge neutre.*

§ II. — *Étude postvitale.*

L'étude vitale peut être complétée par un certain nombre de procédés qui colorent les éléments intracellulaires en même temps qu'ils tuent la cellule. Les vapeurs d'acide osmique décèlent les granulations graisseuses intracellulaires, et permettent de différencier ces éléments colorés en gris plus ou moins foncé des chondriosomes; ceux-ci, en effet, ne sont pas osmio-réducteurs.

Les vapeurs d'iode et l'iodo-iodure servent à la détection du glycogène; c'est là leur emploi essentiel : mais, comme l'ont fait remarquer **Guilliermond** et **Lewis**, leur usage retarde l'altération rapide des cellules et fait ressortir plus nettement le chondriome. Cette pratique de l'application du pouvoir fixateur de l'iode est depuis longtemps connue.

§ III. — *Conclusions.*

L'étude vitale constituera le procédé de recherche de l'avenir, lorsque les moyens et les méthodes se seront perfectionnés au point de permettre de suivre sous le microscope toutes les modifications qui se produisent incessamment pendant la vie de la cellule. A l'heure actuelle elle ne peut être considérée que comme un moyen

de contrôle, très précieux d'ailleurs, des techniques de fixation et de coloration utilisées pour les recherches. Elle permet, en établissant une discrimination entre celles-ci, de se prononcer sur leur valeur et d'utiliser celles dont les résultats sont les plus proches de la réalité vivante.

Pour conclure, d'après nos observations, on peut dire que le cytoplasma de la cellule hépatique est formé par un gel colloïde contenant : 1° des constituants différenciés au double point de vue morphologique et fonctionnel : les chondriosomes; 2° des enclaves plus ou moins visqueuses (vacuoles, granulations grasses, glycogène).

CHAPITRE DEUXIÈME

LE CHONDRIOME

Après une revue des travaux antérieurs, nous indiquerons la technique suivie et nous exposerons les résultats obtenus au cours de nos recherches.

§ I. — *Historique.*

L'histoire du chondriome de la cellule hépatique comprend trois périodes.

Dans une première période, **Altmann** met en évidence des granulations et des filaments; ses études n'entraînent pas la conviction.

Au cours de la seconde période, on en revient aux conceptions anciennes. En dépit des confirmations apportées à la théorie d'**Altmann** par les travaux de **Sjöbring** et d'**Arnold**, les classiques continuent à décrire la cellule hépatique comme constituée par un protoplasma homogène, formant un réticulum ou des trabécules. Partant de cette conception les anatomo-pathologistes négligent le chondriome et considèrent que l'élément normal du foie est la cellule claire.

Dans une troisième période, l'emploi des méthodes mitochondriales remet en pleine lumière la valeur des granula d'**Altmann**.

A. — LES TRAVAUX ANTÉRIEURS À ALTMANN

Avant d'entreprendre l'analyse des travaux d'**Altmann**, il nous paraît utile de donner un aperçu des idées qui régnaient, avant cet auteur, sur la structure de la cellule hépatique.

Kuppfer (1875) décrit le cytoplasma de la cellule hépatique de la Grenouille comme constitué par un réseau finement granuleux fortement osmiophile, le *protoplasma*, dont les mailles renferment une substance amorphe faiblement colorable par l'osmium, le *paraplasma*. Le réticulum protoplasmique constitue l'élément noble, la partie vivante du mélange, et se montre plus condensé autour du noyau.

R. Heidenhain (1880) confirme cette description. **Flemming** (1882) distingue aussi une *Filarsubstanz*, élément vivant, et une *Interfilarsubstanz* indifférente. A l'inverse de **Kuppfer** et d'un certain nombre d'auteurs, il ne croit pas que l'on puisse admettre l'existence d'un réticulum. Il voit les filaments se concentrer autour du capillaire biliaire sur les préparations fixées par l'acide osmique, mais ne retrouve plus cette disposition avec d'autres fixateurs comme l'alcool, l'acide chromique, le bichromate de potasse.

Langley (1882), étudiant le Lézard et la Grenouille, montre que la disposition du réticulum autour du capillaire biliaire dépend de la charge de glycogène : en hiver, le glycogène en réserve, massé au niveau du pôle sanguin de la cellule, distend en ce point les mailles du réseau qui semblent dès lors s'accumuler au niveau du pôle biliaire. Au printemps, au contraire, la cellule, vidée de sa réserve de glycogène, montre un réticulum uniforme dans toute son étendue. **Langley** décrit chez les Mammifères (Taupe) un réseau cytoplasmique, à peu près analogue à celui des Batraciens qu'il compare aux alvéoles d'un gâteau de miel.

Ranvier (1885) donne de la cellule hépatique une description qui désormais sera classique.

Lahousse (1887) décrit un réticulum protoplasmique dans les mailles duquel se trouve une substance hyaline fondamentale, le paraplasma, des granulations ordinaires ou microsomes, des granulations accidentelles (graisse, glycogène) et pathologiques (bilirubine, hémoglobine).

B. — LES TRAVAUX D'ALTMANN ET DE SES ÉLÈVES

Altmann (1890-1894), dans son ouvrage *Die Elementarorganismen*, étudie longuement le foie de *Rana esculenta* et donne de ses préparations des dessins admirables qui montrent la valeur des observations faites par ce savant, dont le seul tort fut de transformer en « bioblastes » imaginaires les *granula* réellement existants qu'il avait découverts.

Altmann montre d'abord la variabilité de la structure du foie de Grenouille en fonction des saisons. Il existe entre le *Hungerleber* et le *Fütterungsleber* des différences considérables qui dépendent de l'absorption de nourriture. Dans le premier les cellules sont petites et remplies presque complètement, abstraction faite du noyau, par des granulations rondes et légèrement allongées. Le *Fütterungsleber* (dont on rencontre un maximum en été et un maximum en hiver) est constitué par des éléments très grossis et possédant un appareil filamenteux analogue à celui décrit par **Flemming**. Entre ces deux types extrêmes, d'observation rare, on rencontre toute la série des intermédiaires. Les filaments cellulaires proviennent de granula. **Altmann** attache à cette notion, obtenue par l'observation d'images variables, une importance considérable; elle montre en effet, contrairement à ce que prétendent **Kupffer** et **Flemming** que les *Zellfaden* ne sont pas des éléments fondamentaux du protoplasma, mais seulement des dérivés des granula qui eux sont réellement les éléments fondamentaux.

Il n'y a donc pas de protoplasma ou de substance interfilaire de nature indifférente. L'espace compris entre les filaments est rempli d'éléments vivants : « diese Räume augenscheinlich mit lebenden Elementen gefüllt sind ».

La preuve de la nature vivante de ces éléments ressort irréfutablement du fait qu'ils constituent dans le cytoplasma le point de la transformation des graisses. **Altmann** reproduit dans ses planches les préparations obtenues par sa méthode. On y voit des grains rouge sombre, entourés d'une bordure noire de graisse osmio-réductrice. **Krehl** retrouve dans l'intestin des Mammifères les *Ringformen* décrites par son maître et montre leurs rapports

avec la résorption de la graisse. **Metzner** étudie des formations identiques dans le foie de divers animaux à sang chaud et à sang froid. Se basant sur ses résultats personnels et sur ceux obtenus par ses deux élèves, **Altmann** conclut à la généralité du processus : « Das Auftreten jener Ringformen in Zusammenhang mit den Fettumsetzungen der Zelle als ein weit verbreitetes Vorkommen erwies ». On peut du reste suivre tous les stades de la transformation des *Ringkörner* en *Vollkörner* ou grains entièrement constitués de graisse osmio-réductrice. « Von den kleinen zarten Ringkörnern finden sich alle Uebergänge zu den grösseren deren Osmiumring breiter geformt und dunkel geschwärzt ist; die helle Mitte wird dann immer kleiner, bis sie punktförmig ist und schliesslich ganz verschwindet. So entsteht aus dem Ringkorn das Vollkorn ».

Signalons ici que pour **Altmann** les anneaux graisseux sont intragranulaires « Zur Substanz der Granula selbst gehören ».

En somme, les granula constituent l'élément fondamental de la cellule hépatique; ce sont des éléments vivants qui peuvent prendre diverses formes en rapport avec les conditions physiologiques.

C. — DES TRAVAUX D'ALTMANN À L'APPLICATION DES MÉTHODES MITOCHONDRIALES

On ne peut que regretter le scepticisme qui accueillit les publications d'**Altmann**; ses travaux sont restés lettre morte. Quelques rares auteurs, ayant confirmé par leurs recherches personnelles les résultats obtenus par le savant allemand, ont essayé en vain de les faire prendre en considération.

La conception classique continue d'être celle de **Kupffer**, **Heidenhain** et **Flemming**. **Renaut**, dans son *Traité d'Histologie pratique*, décrit le protoplasma de la cellule hépatique comme formé par un réseau de travées dont les points nodaux sont occupés par des granulations protéiques et qui rayonnent du noyau vers la marge de la cellule. Dans les mailles du réseau est une substance qui, sous l'influence du sérum « fortement iodé » prend, dans nombre de cellules, la coloration brun acajou caractéristique de la substance glycogène.

Ferrari (1898) admet que les granules sont le facteur principal de l'activité cellulaire; ils changent de forme, de grosseur, de situation suivant leurs fonctions.

Schmaus (1897) observe des gouttes grasses dont le centre rouge est cerclé par une bordure bleue; il considère ces images comme formées par de la myéline.

Sjöbring (1900) utilisant le formol comme fixateur, obtient des images qui constituent une «splendide confirmation» des constatations effectives d'**Altmann**. Appliquant sa méthode à l'étude

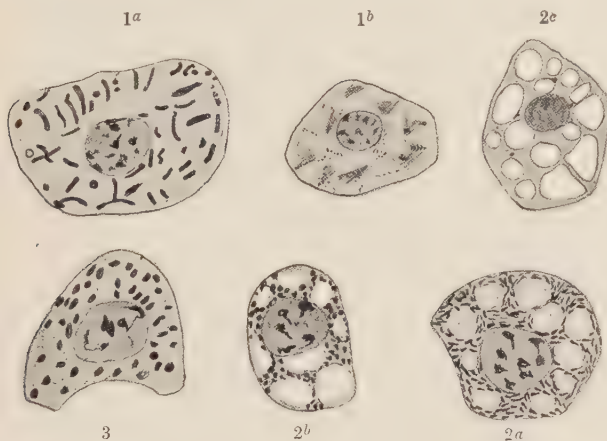


FIG. 1. — Cellules hépatiques du Lapin aux différentes phases de leur fonctionnement (d'ap. **Sjöbring**).

1a, Cellule hépatique du fœtus; b, la même après la mort; 2a, cellule hépatique d'un Lapin après un jeûne; b, c, la même modifiée après la mort; 3, cellule hépatique de Lapin après quarante-huit heures de jeûne.

Fixat. : formol, 10 p. 100; color. : hématoxyline ferrique.

des changements fonctionnels de la cellule hépatique, il constate des variations de structure dont il donne des dessins qui méritent d'être rapportés.

Michaelis (1900) publie le premier essai de coloration vitale de la cellule hépatique par injection de bleu de méthylène dans la veine mésentérique; il obtient la coloration de grains intracytoplasmiques. Le rouge neutre lui donne une couronne périphérique de granulations rouges sans rapport avec celles colorées par le bleu de méthylène.

Arnold (1901) étudie le comportement morphologique et fonctionnel des *Körner des Protoplasmas* ou *Plasmosomen* de la cellule hépatique de différents animaux et en particulier de l'Homme et du Chien.

L'étude vitale et supravitale avec ou sans coloration montre un état granuleux. Les mélanges formol, acide chromique et sublimé, chlorure de sodium, donnent aussi à la cellule hépatique une structure plutôt granuleuse, tandis que le liquide de Flemming décèle de nombreux filaments. On obtient, en somme, des images variables en rapport avec le fixateur, la durée de la fixation, l'épaisseur des objets, et aussi avec les variations fonctionnelles de la cellule.

La cellule hépatique est constituée par des plasmosomes réunis les uns aux autres par des filaments d'union (Bundeglieder); ces plasmosomes sont susceptibles de se transformer en granulations graisseuses; d'être le siège de la surcharge pigmentaire et de jouer un rôle dans la transformation des éléments de la bile.

L'examen des figures qui terminent le mémoire d'**Arnold** ne laisse pas à beaucoup près une impression analogue à celle qu'on retire des figures d'**Altmann**. Il semble que sous la dénomination générale de plasmosomes cet auteur englobe non seulement les granula d'**Altmann**, mais encore les vacuoles intracellulaires et peut-être même quelques artifices de préparation. Nous n'avons jamais observé pour notre part d'aspects comparables à celui représenté en particulier par la figure 4 du mémoire sus-indiqué. Dans cette figure, du reste, les formations colorées vitalemment par le rouge neutre ne sont pas des granula, mais bien des vacuoles intracellulaires, comme nous l'avons précédemment indiqué.

Koiransky (1904), étudiant la cellule hépatique des Amphibiens, décrit des bâtonnets ou *Stäbchen* qui occupent la zone apicale, seraient d'origine nucléaire et représenteraient le premier degré de la sécrétion.

Les *dunkle Stäbchen, Schollen, und flockenformige Gebilde* de **Koiransky** nous paraissent bien être, à ne considérer que les figures qu'elle en donne dans son mémoire, des artifices dus à une mauvaise fixation du chondriome.

Gilbert et Jomier (1906-1907) trouvent dans le foie du Chien et du Lapin soumis à l'inanition absolue « deux sortes de cellules, comme dans le foie normal, les unes grandes avec aspect clair; les autres plus petites et moins nombreuses sont sombres ». Les cellules claires, identiques à la normale, possèdent un protoplasma

constitué par un réseau alvéolaire dont les mailles s'étendent régulièrement sur toute la surface du cytoplasma et dont la densité est partout uniforme. Aux points nodaux du réticulum se rencontrent des granulations ayant une coloration analogue à celle de l'ensemble du réseau. Cette disposition est constante et se retrouve identique dans toutes les conditions physiologiques (jeûne et alimentation).

Le protoplasma des cellules sombres constitue, sur coupes non colorées, une aire homogène jaune pâle, non granuleuse, parsemée de taches incolores. Ces cellules sont disséminées irrégulièrement ou bien massées en bordure des vaisseaux.

En somme les auteurs donnent comme normale la structure décrite par **Kuppfer**, **Heidenhain**, **Flemming**. En ce qui concerne les cellules sombres, il semble bien, comme on l'a déjà remarqué, qu'il s'agisse le plus souvent d'éléments en voie de dégénérescence. Les images figurées et la description donnée par **Gilbert et Jomier** font immédiatement songer à cette interprétation : « Leur forme est variable, triangulaire, quadrangulaire, biconcave, longitudinale. Leurs dimensions sont beaucoup plus restreintes que celles des éléments clairs. Leur noyau est plus ou moins flétri, à contours irréguliers; il est d'autant plus atrophié que le protoplasma cellulaire paraît plus homogène. Il présente souvent une affinité spéciale pour la safranine qui le colore uniformément en rouge. » Contrairement à ce que pensent ces auteurs, il ne s'agit point là d'éléments vidés de leur substance de réserve, mais bien, à notre avis, d'éléments en voie de disparition avec pycnose nucléaire et autolyse cytoplasmique, tels que nous en avons souvent observé au cours de l'examen de nos préparations.

La conception de la cellule claire, élément normal du foie, a servi de point de départ à un certain nombre de travaux. **Fiesinger** (1908), qui utilise la fixation au Lindsay modifié ou non, considère que la cellule hépatique est normalement claire, et si l'on rencontre des formations granuleuses il faut les considérer comme pathologiques. **Léon Bernard** et **Laederich** après usage du **Flemming** fort arrivent à des conclusions analogues : la cellule hépatique présente un aspect clair et une structure réticulée. Ils admettent l'existence de cellules sombres. La plus ou moins grande

fréquence de ces éléments, leurs rapports avec la charge glycogénique sont les seuls faits qui séparent ces auteurs de **Gilbert et Jomier**.

Launoy (1908), étudiant l'autolyse aseptique du foie dans des solutions chlorurées sodiques et calciques, a constaté que les altérations les plus précoces portent sur le cytoplasma : « Les cellules prennent ordinairement l'aspect de cellules claires qu'elles doivent à la raréfaction des granulations dont la chromaticité est très notablement atténuée. Les altérations nucléaires ne sont bien évidentes qu'à partir de la vingt-quatrième heure d'autolyse; leur début est explosif, elles consistent en hyperchromatose, caryolyse et achromatose. »

D. — LES TRAVAUX BASÉS SUR LES MÉTHODES MITOCHONDRIALES

Mayer, Rathery et Schaeffer (1908), étudiant les lésions du rein et du foie produites par injections d'acides gras et de savons d'éther, constatent que, si la cellule hépatique traitée par différents réactifs présente l'aspect clair, cette même cellule traitée par d'autres réactifs (fixation par le liquide J. de Laguesse, coloration par la méthode de Galeotti) revêt une structure toute différente. **Rathery** (1909) montre que dans ces conditions la « cellule hépatique apparaît, sur les coupes, bourrée de granulations. Ce sont des éléments arrondis très distincts et très isolés les uns des autres qui prennent parfois l'apparence de bâtonnets volumineux. **Rathery** rattache la structure granuleuse de la cellule hépatique à celle déjà notée par **Altmann** qui « l'a décrite d'une façon très précise et représentée dans des planches d'une netteté parfaite ». Au sujet de la valeur réciproque de l'aspect clair et de l'état granuleux, **Rathery**¹ croit que seul le fixateur peut être mis en cause et il conclut : « Partie bien fixée de la cellule : état granuleux; partie incomplètement fixée : état clair ».

Policard, dans une série de notes parues en 1909, publie les

1. Les résultats incomplets de **Rathery** tiennent peut-être, à notre avis, au fait que cet auteur a fixé ses pièces par un liquide osmique, dont la pénétration très lente, n'a fixé les chondriosomes qu'après un début d'autolyse, ayant déjà entraîné la transformation granuleuse des filaments.

résultats obtenus par l'application de la méthode de Regaud au foie de différents animaux. Chez la Grenouille, il rencontre des filaments onduleux de calibre uniforme offrant une disposition irrégulière dans l'intérieur du cytoplasma. Ces filaments existent dans le foie de l'animal à jeun; au contraire, dans le foie des animaux en digestion, les cellules renferment des grains sidérophiles qui ne sont certainement pas des filaments autolysés, mais en représentent peut-être la forme jeune. Il a retrouvé des formations analogues chez les Mammifères; chez le Chien il décrit trois types cellulaires : « le type cellulaire à filaments bacilliformes » situés dans les travées protoplasmiques intervacuolaires et se présentant avec une netteté particulière dans la zone périnucléaire; ailleurs les filaments sont « granuleux »; dans d'autres cellules, il rencontre « des grains plus gros, moins nombreux et moins sidérophiles ». Ces types cellulaires dérivent les uns des autres, la preuve en est fournie par la constatation de types intermédiaires. Les cellules du même type sont groupées par plages et les trois types se rencontrent dans le même lobule. **Policard** étudie ensuite les modifications apportées à l'appareil filamenteux par les intoxications massives à l'acide arsénieux. Ces modifications sont de deux ordres; on observe soit la transformation granuleuse suivie d'un gonflement et de modifications chimiques de la substance des grains, se traduisant par une avidité moins grande pour l'hématoxyline ferrique; soit la diffusion dans tout le cytoplasma de la substance qui donne aux filaments leur affinité pour les colorants spécifiques.

Fiessinger, la même année, étudiant l'influence des intoxications brutales sur la cellule hépatique des Batraciens, conclut que la nature des toxiques importe peu; les altérations n'ont rien de spécifique; elles consistent essentiellement en une transformation granuleuse du chondriome filamenteux; ultérieurement les granulations arrondies de la première étape subissent une transformation grasseuse qui progresse de la périphérie au centre jusqu'à la formation définitive de la vésicule grasseuse. Chez les Mammifères l'évolution est entièrement superposable à celle observée chez les Batraciens, comme l'ont montré **Policard**, **Fiessinger** et **Lyon-Caen**.

Mayer, **Rathery** et **Schaeffer** considèrent que les granula-

tions sont l'essentiel dans la structure de la cellule hépatique normale. A **Policard** revient le mérite d'avoir établi qu'il existe aussi et surtout des filaments et d'avoir, par l'emploi de la méthode de Regaud, assimilé ces formations au chondriome.

A partir de cette époque, l'étude cytologique et histophysiologique de la cellule hépatique est entrée dans une période vraiment féconde. Dès ce moment les résultats apparaissent tangibles qui donnent la solution de nombreux problèmes et fournissent une base solide sur laquelle s'étaieront les recherches ultérieures.

Fiessinger et Lyon-Caen (1910) se basant sur la physiologie et la pathologie essaient d'établir une parenté entre les aspects, très variables de cellule à cellule, que présente le chondriome hépatique. Ils concluent que « l'aspect normal du chondriome au repos et en dehors de toute altération semble résider dans l'aspect bacilliforme du chondriosome ».

Mayer, Rathery et Schaeffer (1910), étudiant les propriétés physiques et chimiques des mitochondries de la cellule hépatique, arrivent à ce résultat que tout se passe comme si le chondriome contenait, en forte proportion, des acides gras non saturés. Ces auteurs montrent encore que l'intoxication par les acides organiques, en particulier les acides gras non saturés, ou par les bases organiques provoquent une cytolyse avec dissolution et disparition des granulations. Au contraire les hydrazines, le pyrrol, les toxines donnent d'emblée des lésions d'homogénéisation; les granulations se fusionnent et envahissent la cellule entière.

Fiessinger (1910) assimile ces altérations aux trois stades de dégénérescence signalés par lui en 1908 sous le nom de condensation granuleuse acidophile, dégénérescence atrophique avec lésion du noyau, dégénérescence atrophique amorphe avec vacuolisation. Comme **Fiessinger** avait utilisé des méthodes qui ne permettaient pas la conservation du chondriome, le parallélisme des dégénérescences observées par lui avec les lésions du chondriome décrites par **Mayer, Rathery et Schaeffer** l'amènent à cette conclusion que la dégénérescence du chondriome retentit sur toute la structure de la cellule.

Policard signale encore que « certains stades fonctionnels de la sécrétion peuvent être caractérisés par un même dispositif struc-

tural que dans les cellules au début de leur autolyse. » Dans les cellules qui ont subi un début d'autolyse, on rencontre toujours l'aspect granuleux, jamais l'aspect clair.

De toutes ces recherches une conclusion nette se dégage : la cellule hépatique est très fragile et les mitochondries qui entrent dans sa constitution en sont les éléments les plus rapidement altérables.

En 1912, **Policard** montre que les cristaux intracytoplasmiques d'hémoglobine peuvent être élaborés par les plastes mitochondriaux de la cellule hépatique; il établit un parallélisme entre ce processus et la formation de cristalloïdes de pigments aux dépens de chromoplastes chez certains Végétaux. Les travaux de **Guilliermond** avaient du reste montré dès cette époque que les plastes végétaux sont, à l'origine, assimilables à des mitochondries.

En 1914, **Mayer, Rathery et Schaeffer** publient un travail remarquable dans lequel ils synthétisent, en les complétant, leurs recherches antérieures. Ils concluent que les mitochondries, éléments permanents de la cellule, représentent pour une part des lipoïdes phosphorés à acides gras non saturés, que l'analyse décèle et dont elles sont l'expression morphologique. Les mitochondries sont un lieu de processus d'oxydation. Les chondriosomes seraient encore « une constante cellulaire répartie régulièrement dans tout le cytoplasme ou précipitée sous la forme de grains visibles morphologiquement, selon les variations de l'équilibre physico-chimique intracellulaire ».

W. Berg, dans une série d'articles échelonnés de 1911 à 1920, publie les résultats obtenus par lui sur le foie de la Salamandre. Cet auteur rencontre des différences dans le chondriome selon que son étude porte sur des animaux capturés récemment ou tenus en captivité et soumis à des régimes différents. Il décrit en particulier des *Hohlkugeln* et des *Homogenentropfen* sur lesquels nous reviendrons ultérieurement.

Roberto Chaves (1920) à propos de la cellule hépatique du Hérisson conclut que pendant la vie intra-utérine, il se produit des « transformations notables qui se traduisent par des variations de l'aspect et du contenu cellulaire ainsi que par des différences dans les chondriosomes ».

En résumé, l'étude du chondriome de la cellule hépatique a été faite par **Altmann** dont les résultats, d'abord confirmés par **Ferrari**, **Arnold** et **Sjöbring**, furent complétés par **Policard**, **Mayer Rathery** et **Schaeffer**.

§ II. — *Technique*.

Toutes nos recherches ont porté sur le foie des Souris blanches. Les animaux étaient tués par section du bulbe; les fragments prélevés de très petites dimensions (3 à 5 mm.) étaient immédiatement fixés.

A. — FIXATION

La plupart des fixateurs du chondriome ont été employés par nous. Les uns et les autres présentent des avantages et des inconvénients.

a) Le liquide de Regaud.

Il fixe les pièces dans toute leur épaisseur et donne des blocs faciles à couper. Il est aisé d'établir, par comparaison avec l'étude vitale, qu'il n'altère ni la forme ni les rapports des chondriosomes.

La méthode de Regaud comprend deux temps :

α. LA FIXATION PROPREMENT DITE qui est effectuée dans le mélange suivant (liquide IV) :

Solution aqueuse de bichromate de K. à 3 p. 100.	80 parties.
Formol du commerce.	20 parties.

L'immersion des fragments dans cette solution doit être en moyenne de quatre jours.

β. LA POSTCHROMISATION, second temps du procédé, se fait dans un bain de :

Bichromate de K. à 3 p. 100.

Cette opération a pour but, d'après **Regaud**, d'insolubiliser les lipoïdes dont les mitochondries seraient constituées¹.

Après une série de tâtonnements nous avons constaté que les meilleurs résultats étaient obtenus sur le foie après une postchromisation de vingt-cinq jours environ.

La méthode de **Regaud** nous paraît être la méthode de choix pour le chondriome hépatique, car, si on peut lui reprocher de ne pas mettre en évidence les graisses neutres, elle a l'avantage de montrer avec une netteté très grande les deux catégories de plastes d'origine mitochondriale que nous désignerons ultérieurement sous le nom de « grains pleins » et de « grains à coque ». De plus le liquide de **Regaud** ayant une pénétration parfaite permet l'étude topographique du chondriome dans le lobule. Cette fixation constitue enfin une variante du procédé de **Ciaccio** et peut être utilisée pour la détection ultérieure des lipoïdes. Le seul inconvénient réel réside dans la longue durée de son application.

b) Liquide de Tupa.

Un gros progrès, qui supprime le mordantage chromique, a été récemment introduit par **Tupa**.

On fixe pendant vingt-quatre heures dans l'une des deux solutions suivantes :

1. Solution de formaline à 20 p. 100.	100 parties.
Nitrate d'urane	1 partie.
2. Solution IV de Regaud	100 parties.
Nitrate d'urane	1 partie.

Il importe de renouveler la solution après huit ou dix heures.

Nous avons utilisé cette technique avec avantage, les résultats

1. Dans une série de travaux publiés en 1908, **Regaud** a montré qu'il est nécessaire pour obtenir de bons résultats de mordancer les pièces fixées dans une solution de bichromate à 3 p. 100; ainsi se trouve insolubilisée une substance, ordinairement soluble dans l'alcool et qui entrerait dans la constitution des chondriosomes. Les lipoides présentent cette propriété. **Regaud** en déduit que les lipoides forment en grande partie la substance mitochondriale. **Fauré-Fremiet**, **Mayer**, **Rathery** et **Schaeffer** pensent également que les chondriosomes sont formés d'une substance albuminoïde imprégnée de lipoides. Quelques auteurs et en particulier **Duesberg** et **Guilliermond** ont contesté l'utilité de cette postchromisation. **Sjöbring** en 1900 avait coloré le chondriome après fixation dans le formol plus ou moins dilué; nous avons également pu observer des chondriosomes sur des préparations fixées au formol salé et traitées par le Scharlach ou le Soudan III. — Ces éléments n'étaient évidemment pas colorés, mais apparaissaient par leur réfringence plus grande que celle du cytoplasma.

qu'elle donne sont comparables à ceux obtenus par la méthode de Regaud. Elle présente sur cette dernière le gros avantage de la rapidité beaucoup plus grande (vingt-quatre heures au lieu d'un mois), mais elle ne permet pas la détection des lipoïdes, en raison de l'absence de postchromisation.

c) L'acide osmique.

A été utilisé par nous suivant la formule de Benda modifiée par Meves. On fixe pendant huit jours dans le mélange :

Solution d'acide osmique à 2 p. 100	15 cm ³ .
Solution d'acide chromique à 1 p. 100	4 cm ³ .
Acide acétique cristallisé.	3 à 4 gouttes.

Cette formule est identique à celle du mélange fort de Flemming, seul l'acide acétique a été considérablement diminué. On peut sans inconvénient le supprimer, car il altère le chondriome.

La technique de **Benda** comporte ensuite un lavage sommaire, suivi d'un séjour de vingt-quatre heures dans une solution à parties égales d'acide chromique à 1 p. 100 et d'acide pyroligneux rectifié; on lave encore rapidement, puis les fragments sont à nouveau immergés pendant vingt-quatre heures dans un bain de :

Bichromate de K. à 3 p. 100.

Un dernier lavage prolongé précède la déshydratation et l'inclusion.

Meves a montré l'inutilité des temps 2 et 3. Nous avons suivi sa technique en fixant nos fragments pendant huit jours dans le mélange suivant :

Acide osmique à 2 p. 100.	4 parties.
Acide chromique à 1 p. 100	15 —

Ce procédé nous a paru excellent pour l'étude analytique du chondriome et nous a rendu de grands services pour la constatation des rapports existant entre les mitochondries et la graisse. On peut obtenir de belles cellules au sein desquelles les chondriosomes (après coloration par l'hématoxyline) se détachent nettement en noir sur le fond blanc mat du cytoplasma parsemé de boules graisseuses grises. Il semble que par ce procédé les éléments

du chondriome soient légèrement gonflés sans que cette modification entraîne de déformations appréciables dans la forme générale.

Tous les fixateurs osmiques ont le grave inconvénient de pénétrer très lentement, de telle sorte que l'examen des préparations ainsi traitées montre deux parties absolument dissemblables. Dans la couche superficielle dont la profondeur varie de 150 à 200 μ , on trouve des mitochondries et des chondriocentes diversement amalgamés, tandis que dans la zone centrale le chondriome est uniquement représenté par des grains sidérophiles plus ou moins volumineux. Nombre d'entre eux sont le résultat de phénomènes autolytiques et représentent des chondriocentes altérés et qui n'ont été fixés qu'après leur altération. Il importe de ne pas considérer cet aspect comme normal.

Nous signalerons, enfin la difficulté qu'offrent au rasoir les fragments fixés par les mélanges osmiques.

La fixation constitue le temps essentiel dans la technique mitochondriale; elle seule joue un rôle véritablement électif. La coloration ultérieure ne fait que « révéler » l'action du fixateur, comme l'a très justement écrit **Mangenot** (1921).

B. — COLORATION

a) Hématoxyline au fer de Heidenhain.

Ce procédé est applicable aux pièces fixées soit par la méthode de Regaud, soit par les fixateurs osmiques. Elle comprend trois temps :

Un mordantage¹ de vingt-quatre heures dans une solution d'alun de fer ammoniacal à 5 p. 100. Après un lavage soigné de une heure environ, on place les coupes pendant vingt-quatre heures dans la solution suivante proposée par **Regaud**².

Eau distillée	80 cm ³ .
Alcool à 95°.	10 —
Glycérine	10 —
Hématoxyline.	1 gr.

1. La durée du mordantage et de la coloration peut être raccourcie en plaçant les bains dans l'étuve à 37°.

2. A titre d'indication nous signalerons qu'on peut également utiliser une solution

La différenciation se fait avec l'alun de fer ammoniacal. Pour obtenir de bons résultats il y a intérêt à utiliser une solution ne dépassant pas 3 p. 100. On évite ainsi les décolorations brutales; la différenciation peut être plus aisément graduée, puis arrêtée au moment voulu par un abondant rinçage à l'eau distillée.

Nous avons le plus souvent coloré le fond de nos préparations soit par l'érythrosine, soit par le rouge Bordeaux, soit par l'orange G. Notre préférence va au rouge Bordeaux.

b) Méthode de Benda.

Cette méthode nécessite la fixation osmique; elle comprend plusieurs temps.

α. MORDANÇAGE de vingt-quatre heures dans l'alun de fer ammoniacal à 5 p. 100 à l'étuve de 37°. Vient ensuite un lavage prolongé pendant une heure.

β. TRAITEMENT DES COUPES dans une solution de sulfalizarinate de soude préparée avant l'usage, en versant dans l'eau distillée quelques gouttes d'une solution aqueuse concentrée de ce colorant, jusqu'à *obtention d'une teinte jaune d'ambre*.

γ. COLORATION AU CRISTAL-VIOLET : après vingt-quatre heures de séjour les lames sont enlevées, séchées au buvard et traitées par une solution :

Cristal-violet.	3
Alcool.	100

diluée d'un égal volume d'eau anilinée saturée. On chauffe pendant cinq minutes après émission de vapeur, puis on enlève l'excès de colorant au papier buvard.

δ. TRAITEMENT ACÉTIQUE. — Les coupes sont immergées dans une solution d'acide acétique à 30 p. 100 pendant une minute; les noyaux doivent apparaître en rouge, le protoplasma en violet. Pour faire disparaître toute trace d'acide, il faut laver à l'eau courante pendant cinq à dix minutes, après quoi l'on plonge très rapidement la coupe dans l'alcool absolu.

d'héματοxyline à 1 p. 100 dans l'eau distillée rigoureusement neutre (cette dernière condition est indispensable). Nous avons pu obtenir ainsi des résultats comparables à ceux donnés par les solutions plus fortes avec adjonction d'alcool et de glycérine.

ε. MONTAGE AU XYLOL-BAUME DU CANADA.

Les mitochondries sont colorées en violet intense, les grains de sécrétion sont toujours plus pâles; les noyaux ont une teinte brun rouge.

La méthode de Benda donne des résultats remarquables, lorsqu'elle réussit.

c) Méthodes de coloration par la fuschine acide.

Nous avons utilisé les seuls procédés d'Altmann et de Kull, applicables après fixation par le liquide de Regaud comme après fixation par les liquides osmiques.

Altmann verse sur les coupes quelques gouttes de la solution :

Eau anilinée saturée.	100 cm ³
Fuschine acide.	20 gr.

On chauffe pendant cinq minutes après production de vapeurs, puis on lave rapidement pour enlever l'excès de colorant et on différencie à l'aide de l'alcool picriqué à saturation.

Kull, après action de la fuschine à chaud, traite quelques secondes par le bleu de toluidine en solution aqueuse à 0,5 p. 100 et différencie dans une solution alcoolique d'aurantia à 0,5 p. 100.

Ces deux procédés donnent des résultats identiques. Il est regrettable que la coloration véritablement spécifique du chondriome ne puisse être obtenue qu'avec la fuschine acide importée de certains pays étrangers.

Les chondriosomes sont colorés en rouge, la graisse en noir et l'on peut saisir très facilement les rapports existant entre ces deux catégories d'éléments.

Nous rappellerons qu'il est utile, après les fixateurs osmiques, de faire précéder la coloration par l'oxydation des coupes, dans une solution aqueuse de permanganate de potasse à 1 p. 100, puis dans une solution d'acide oxalique à 4 p. 100.

C. — AUTRES TECHNIQUES

Pour élucider la nature de certaines élaborations intracellulaires, nous avons été amené à faire usage de certaines méthodes dont nous allons donner un bref aperçu.

a) Méthode de Ciaccio.

Nous avons utilisé le procédé préconisé par **Ciaccio** pour la recherche des lipoides. Cet auteur a démontré qu'en traitant les substances grasses par les sels de chrome, les graisses neutres, les acides gras et la cholestérine restent solubles dans les solvants des graisses, tandis que la lécithine et le protagon deviennent insolubles et peuvent se teindre par divers colorants.

La fixation se fait pendant vingt-quatre à quarante-huit heures dans un mélange :

Bichromate de K. à 5 p. 100.	80 cm ³
Formol du commerce	20 —
Acide acétique	10 gouttes.

On chromise ensuite pendant huit jours dans un bichromate à 3 p. 100, puis on lave et on inclut. Les coupes sont colorées par le Soudan III, en solution à saturation dans l'alcool à 80 p. 100 pendant quarante minutes, puis lavées à l'alcool et à l'eau, enfin montées à la gomme sirupeuse.

Les graisses neutres sont dissoutes; cette méthode serait, d'après son auteur, spécifique des lipoides ¹.

Parallèlement à la technique de Ciaccio nous avons utilisé la coloration par le Soudan III des coupes fixées par la méthode de Regaud, sans obtenir les résultats que certains travaux antérieurs nous permettaient d'espérer.

b) Fixation au formol salé et coloration par le rouge Soudan ou le rouge écarlate.

Dans cette technique, on utilise le mélange suivant :

Solution physiologique (NaCl 0 p. 1 000) :	80 cm ³ .
Formaline.	20 —

la durée de la fixation est de vingt-quatre heures, puis on colore par le Soudan III ou par le rouge écarlate; après différenciation

1. **Ciaccio** considère la graisse proprement dite comme constituée par les éthers de la glycérine. Dans les lipoides il classe les phosphatides, les cérébrosides, la cholestérine et les composés de la cholestérine.

rapide par l'alcool faible on monte dans la glycérine gélatinée. Nous avons utilisé ce procédé pour la détection des graisses.

Le formol salé est un fixateur à tous usages qui, soit après congélation, soit après inclusion dans la paraffine, permet la coloration des coupes par toutes les méthodes. Nous ajouterons qu'on peut abandonner presque indéfiniment les pièces dans cette solution, leur conservation est excellente même après plusieurs années. La seule objection faite est la fixation du noyau qui ne serait pas toujours parfaite. Notre expérience personnelle ne nous permet pas de partager cette façon de voir.

§ III. — *Recherches personnelles.*

Aspects offerts par le chondriome.

La cellule hépatique de la Souris blanche constitue un remarquable objet d'étude du chondriome.

Les *chondriosomes* se présentent : soit sous forme de granulations très fines, les *mitochondries*; soit avec l'aspect de filaments plus ou moins flexueux de longueur variable, les *chondriocontes*. Nous n'avons jamais observé les chaînettes de grains désignées, depuis **Meves**, sous le nom de *chondriomites*.

Ces éléments jouent un rôle de premier plan dans le métabolisme cellulaire; leur morphologie est en rapport étroit avec leur fonction. On peut à ce point de vue classer les cellules hépatiques en deux catégories :

1° les cellules dont le chondriome est filamenteux.

2° les cellules dont le chondriome présente des modifications morphologiques en rapport avec son rôle élaborateur.

A. — LES CELLULES À CHONDRIOME FILAMENTEUX

Il importe d'abord de signaler que, exception faite d'une zone très spéciale et voisine de la veine centro-lobulaire, que nous décrirons plus tard sous le nom de « zone de repos », les lobules hépatiques ne sont jamais au repos absolu. On trouve toujours au moins quelques éléments dont la forme modifiée est l'indice de leur activité fonctionnelle.

Cette réserve faite, nous prendrons comme type de notre description des cellules à chondriome filamenteux un des éléments situés au contact immédiat de la veine sushépatique. Sur cet objet l'on aperçoit de longs *chondriocontes* très ténus. Uniformément répartis dans la masse du cytoplasma, ils forment comme un feutrage de fils tortueux, dont la direction générale est perpendiculaire au bord cellulaire en contact avec la veine. Nombreux néanmoins sont ceux qui s'étalent parallèlement à ce même bord. Leur longueur varie de $1\ \mu$, 5 à $5\ \mu$. Ces chiffres montrent qu'on rencontre, au stade de repos, des chondriocontes de toutes les tailles; les plus nombreux sont aussi les plus longs (entre 3 et $5\ \mu$), mais, à côté de ces formes géantes, il existe des formes plus courtes et légèrement plus trapues, en bacilles ou en cocco-bacilles. Leur largeur, minime, est assez difficilement appréciable par la micrométrie. On peut approximativement fixer ces limites à $0\ \mu$, 2.

A côté de ces filaments très grêles, qui paraissent être la forme principale que revêt le chondriome dans la cellule hépatique de la variété étudiée, on rencontre des *mitochondries*, éléments arrondis, dispersés dans les mailles du feutrage formé par l'entrelacement des chondriocontes. Leur diamètre moyen est de $0\ \mu$, 2 à $0\ \mu$, 3. Ces éléments sont beaucoup moins abondants que les filaments. Nombre d'entre eux, d'ailleurs, représentent la section transversale de chondriocontes.

Les chondriosomes ne montrent aucune tendance à se concentrer en tel ou tel point du champ cytoplasmique. Cette constatation est en désaccord avec les observations faites par d'autres auteurs, en particulier par **Prenant** et **Champy**, qui, chez la Grenouille, ont remarqué une concentration des chondriosomes au niveau du pôle biliaire. Plusieurs examens très attentifs nous permettent d'avancer que, chez la Souris, les chondriosomes sont partout uniformément répartis, de la périphérie de la membrane nucléaire à la périphérie du cytoplasma.

Les chondriosomes, colorés en noir par l'hématoxyline, tranchent nettement sur le fond incolore du protoplasma parfaitement homogène. Les plus forts grossissements ne permettent pas de découvrir la moindre trace d'une structure quelle qu'elle soit, même

après coloration complémentaire par l'éosine, l'érythrosine ou le rouge Bordeaux.

L'aspect général que nous venons de décrire est celui offert par les préparations traitées par la méthode de Regaud. Il rappelle exactement ce que l'on observe sur les cellules hépatiques vivantes; la fixation au liquide de Regaud, suivie d'un mordantage convenable (vingt-cinq jours environ), constitue le procédé de choix pour l'étude du chondriome hépatique.

La fixation suivant la technique de Meves donne un léger épaissement des chondriosomes sans que cette modification entraîne une différence dans leur aspect général qui demeure identique à celui que nous venons de décrire.

Si maintenant nous examinons cette zone de repos périssus-hépatique sur des coupes fixées au picro-formol acétique de Bouin, puis colorées ensuite par l'hématéine-éosine ou le Mallory, le cytoplasma se montre bourré de grumeaux arrondis, teintés en rose ou en jaune pâle; ces éléments beaucoup plus gros que les mitochondries normales sont, tantôt agglomérés en masse, tantôt isolés. Il s'agit là de chondriosomes altérés par le fixateur et transformés par lui en granulations.

B. — LES CELLULES À CHONDRIOME MODIFIÉ

a) Images observées.

En dehors de la zone fixe périssus-hépatique, dont le chondriome se présente toujours selon le type que nous venons de décrire, les techniques mitochondriales décèlent, dans l'aire cytoplasmique des cellules hépatiques, une quantité de formations sidérophiles ou fuschinophiles qui ressortissent au chondriome, mais dont il est difficile au premier abord de comprendre la signification, ainsi que le lien qui les unit entre elles.

A côté des mitochondries granuleuses, très petites et en général peu nombreuses, on voit des filaments rectilignes ou contournés en arc de cercle, flexueux ou bifurqués, quelquefois même trifurqués. Certains de ces chondriocontes ont un calibre uniforme sur toute leur longueur, d'autres, qui semblent plus courts et plus

épais présentent sur leur parcours des *renflements* situés tantôt à une de leurs extrémités, tantôt aux deux, tantôt enfin au niveau de leur partie moyenne. Ces épaississements en général fusiformes, mais quelquefois assez régulièrement arrondis, donnent aux chondriosomes l'aspect d'une *massue*.

Une autre formation sidérophile est représentée par des granulations arrondies munies d'un appendice plus ou moins long qui



FIG. II. — Dessin de détail montrant les chondriosomes et diverses phases du cycle évolutif sécrétoire : formes en massue, grains à queue, plastes albuminoïdes et plastes à centre clair (Méthode de Regaud; hématoxyline ferrique.)

part d'un point de leur circonférence. Ce sont des *grains à queue*.

Un troisième type est fourni par des éléments ayant exactement l'aspect d'une *goutte d'eau* au moment où elle se détache de l'orifice d'un tube capillaire.

On trouve enfin des granulations dont la grosseur dépasse nettement celle des mitochondries granuleuses ordinaires. Il est aisé de se rendre compte de la différence des diamètres respectifs de ces deux éléments, qui voisinent quelquefois. Tandis que les mitochondries mesurent approximativement $0\ \mu, 2$, les grosses granu-

lations rencontrées dans les cellules à chondriome modifié évoluent entre 1 et 2 μ en moyenne ; certaines atteignent même 3 μ .

Ces granulations sont de deux types : le premier est constitué par des éléments qui se teintent uniformément en noir, en rouge ou en violet suivant la méthode utilisée. On pourrait les désigner sous le nom de *grains pleins*. Les éléments de la deuxième catégorie prennent les colorants mitochondriaux seulement à leur périphérie et sont constitués par un centre clair bordé d'un cercle noir, rouge ou violet (hématoxyline, fuschine, cristal-violet). La désignation de *grains à coque* nous paraît justifiée.

En somme, dans une cellule hépatique à chondriome modifié, nous rencontrons les formations suivantes qui toutes prennent les colorants spécifiques du chondriome : des *mitochondries granuleuses*, des *chondriocontes*, des *éléments filamenteux à extrémité renflée* ; des figures en *gouttes d'eau*, des *grains à queue*, des granulations qui sont de deux sortes : des *grains pleins* et des *grains à coque*.

b) Signification des images observées.

Existe-t-il un lien entre ces divers éléments ? De l'examen de nos préparations il ressort que, les mitochondries granuleuses mises à part, toutes les figures dont il vient d'être question ne sont que *l'expression morphologique des transformations successives que subit le même élément, le chondrioconte* ; filamenteux et très grêle au repos fonctionnel, cet élément devient plus gros, plus visible au moment de son entrée en fonctionnement ; son diamètre augmente et passe de 0 μ , 2 à 0 μ , 6, en même temps que sa longueur paraît diminuer. Puis peu à peu on voit une de ses extrémités se renfler, prendre une apparence piriforme ; l'ensemble offre l'aspect d'une massue qui grossit, devient arrondie et paraît absorber la substance du chondrioconte initial ; celui-ci n'est plus figuré que par une queue de plus en plus courte. C'est le stade du grain à queue, précédant immédiatement la granulation définitive, terme de l'évolution ascendante, et dont la taille est relativement considérable. Filament chondriosomique, formes en massue et en gouttes d'eau, grains à queue, granulations ou plastes, tels sont le début, les formes intermédiaires et l'aboutissement de ce qu'on pourrait

appeler la phase ascendante du *cycle sécrétoire du chondriome*. Cette phase ascendante est suivie d'une régénération du chondriosome élaborateur, comme nous le verrons ultérieurement.

c) **Preuves de la réalité des images observées.**

Avant de pousser plus avant l'interprétation de ces résultats morphologiques, il convient de se demander si les figures que nous venons de décrire sont bien réelles et ne sont pas des artifices.

α. COMPARAISON AVEC LES RÉSULTATS FOURNIS PAR L'OBSERVATION VITALE. — Nous dirons d'abord que la description qui vient d'être donnée du cycle sécrétoire du chondriome est celle observée sur les préparations fixées et colorées par la méthode de Regaud. Or, comme nous avons eu déjà l'occasion de le dire, les *résultats obtenus par la méthode de Regaud sont rigoureusement identiques à ceux que donne l'observation vitale* convenablement menée. On est donc en droit de penser que les chondriocontes filamenteux existent *in vivo* dans l'état où nous les montre la fixation au bichromate-formol. Il suffira pour s'en convaincre de comparer les figures que nous donnons à la fin de ce travail.

Il est regrettable que nous n'ayons pu observer de la même façon, *in vivo*, la série des intermédiaires qui séparent le filament de la granulation. Mais, à défaut de cet argument décisif, nous croyons que les considérations suivantes sont de nature à entraîner la conviction.

β. LES IMAGES OBSERVÉES NE SONT PAS DES ARTIFICES. — Si les grains, les formes en massue, en haltère, en gouttes d'eau sont des artifices de préparation, ils ne peuvent relever que de deux causes, la fixation ou l'autolyse.

1. *Influence de la fixation.* — Au sujet de la fixation, nous ferons d'abord remarquer que, en raisonnant par analogie, on ne voit pas pourquoi le même fixateur agissant sur la même cellule laisserait intacts certains éléments : les chondriocontes filamenteux, et en altérerait d'autres : les formes de passage; les uns et les autres se trouvent en effet, dans des conditions rigoureusement identiques.

Il est acquis d'autre part que les altérations dépendant des fixateurs consistent essentiellement en des coagulations du gel protoplasmique. Ces coagulations dues à des phénomènes d'osmose, doivent varier d'intensité selon le pouvoir osmotique du fixateur employé. Or, nous obtenons des images identiques à celles que nous donne le liquide de Regaud après utilisation de la solution chromo-osmique de Meves. Ces deux liquides, absolument différents au point de vue osmotique, devraient produire sur le chondriome des déformations d'allure différente. Il n'en est rien. Les images dans les deux cas sont absolument superposables, à condition, bien entendu, que sur les préparations fixées par le mélange osmio-chromique on ne tienne compte que de la partie superficielle des coupes, la seule qui soit fixée en temps voulu, avant tout phénomène autolytique.

De plus, si l'on observe, soit une cellule hépatique vivante, sans coloration, en solution isotonique, selon la technique que nous avons indiquée, soit une préparation d'épiderme de Tulipe, selon la méthode de Guilliermond, on peut étudier le processus d'altération du chondriome : il suffit de poursuivre l'observation pendant vingt minutes en moyenne, pour voir les chondriosomes se vésiculiser. Cette vésiculation, particulièrement nette sur les chondriocotes filamenteux, débute soit à une de leurs extrémités, soit moins souvent à la partie moyenne de ces éléments (Pl. I, figures 11, 12, 13, 14). Les formes en haltère et en raquette que nous avons décrites pourraient donc être considérées comme un début de transformation autolytique. Il n'en est rien, car la vésiculation observée *in vivo* est très rapide; quelques minutes après qu'elle a débuté, tous les chondriosomes sont atteints par elle; de plus elle ne commence pas au même instant sur des points identiques de chacun des éléments. Comment le fixateur aurait-il pu, dans un nombre considérable de préparations, saisir exactement dans la même forme et au premier stade autolytique (une vésicule terminale) tous les chondriocotes en raquette que nous avons observés? En d'autres termes, si l'on admet l'artifice, il faut résoudre la question suivante, à notre avis insoluble: pourquoi tous les filaments sont-ils monovésiculés, alors que logiquement certains d'entre eux devraient être plurivésiculés?

On ne peut donc admettre qu'il s'agisse là d'une altération due au fixateur.

2. *Influence de l'autolyse.* — Reste à étudier l'influence éventuelle de l'autolyse. Ce phénomène ne nous paraît pas davantage devoir entrer en ligne de compte. Une première preuve peut être tirée d'un argument *a priori* analogue à celui utilisé à propos des fixateurs. On rencontre dans une même cellule des formes de passage du chondriome en voie d'élaboration, et des chondriosomes filamenteux ordinaires. Si les premiers étaient dus à l'altération autolytique, on ne comprendrait point que les seconds placés à proximité et dans des conditions rigoureusement identiques soient restés indemnes. De plus l'expérience suivante a été réalisée, dont les résultats nous semblent irréfutables. Un foie de Souris est débité en morceaux sensiblement égaux; le premier fragment est fixé immédiatement; les autres sont plongés de quart d'heure en quart d'heure dans le mélange fixateur (liquide de Regaud). Les résultats obtenus nous permettent d'avancer que l'autolyse n'entraîne aucun phénomène morphologique appréciable pendant le premier quart d'heure qui suit le prélèvement du foie. Passé ce délai on rencontre de moins en moins de chondriocontes; le chondriome se résout en granulations arrondies. Force est d'admettre que le liquide de Regaud a pénétré au moins les couches superficielles de la pièce pendant ce laps de temps.

Les arguments que l'on vient de lire permettent de penser que les stades intermédiaires du cycle sécrétoire sont réels, existent bien *in vivo* tels que nous venons de les décrire. De nombreux auteurs du reste ont signalé des formations analogues tant chez les animaux que chez les végétaux. Nos recherches confirment les leurs.

Dans une note publiée en février 1921, où nous relations ces faits morphologiques, nos conclusions étaient les suivantes : « Les figures observées ne nous semblent pas être des artifices et nous les considérons comme l'image exacte des étapes successives du cycle sécrétoire du chondriome, dont l'aboutissant est représenté par des formations sidérophiles arrondies et volumineuses que nous étiquetons volontairement du nom très indécis « grains de sécré-

tion ». Nous ignorons en effet leur constitution et leur signification. Les recherches poursuivies depuis cette époque nous ont permis de solutionner en partie ce problème.

C. — LES PRODUITS ÉLABORÉS PAR LE CHONDRIOME

Les processus que nous venons de passer en revue aboutissent à la formation dans l'intérieur du cytoplasma intervacuolaire de deux catégories de granulations. Au sein des chondriocontes s'accumulent certains matériaux issus du protoplasma et qui subissent des modifications menant en fin de compte à deux substances au moins : l'une représentée par les *grains sidérophiles* entièrement teints par l'hématoxyline, l'autre par des grains dont le centre est clair, mais dont la périphérie est cerclée par une écorce colorable par la méthode de Heidenhain : *les grains à coques*.

Ces deux variétés coexistent le plus souvent dans la cellule hépatique de la Souris nourrie normalement, avec une prédominance plus ou moins marquée de telle ou telle catégorie. Plus rares sont les cas où l'on ne constate qu'une seule catégorie à l'exclusion de l'autre. On peut considérer ces éléments comme des constituants morphologiques constants.

Un rapprochement peut être effectué entre les faits ci-dessus relatés et les phénomènes du même type décrits par divers auteurs et en particulier par **Guilliermond** dans la cellule végétale. L'amyloplaste dérive du chondrioconte initial suivant une série de transformations successives rigoureusement parallèles à celles observées dans la cellule hépatique. Dans les deux cas, on observe des images identiques représentatives de processus élaborateurs semblables. Dans l'une et l'autre alternative il s'agit d'éléments cellulaires doués d'une activité synthétique particulièrement grande.

Nous allons étudier successivement chacune des deux variétés de granulations dont il vient d'être question.

a) Étude des granulations sidérophiles.

α. IMAGES OBSERVÉES. — Les granulations sidérophiles d'origine mitochondriale sont réparties sans ordre dans l'aire cytoplasmique; leur taille varie suivant le moment de leur développe-

ment où on les considère, entre 0μ , 5μ et 2μ . Définitivement constituées, elles offrent l'aspect de formations arrondies colorées en noir par l'hématoxyline après fixation par le bichromate-formol (Pl. VII, fig. 5). Sur les préparations traitées par la méthode osmiochromique de Meves avec coloration ultérieure par l'hématoxyline elles apparaissent en noir franc; la méthode de Benda les montre sous forme de granulations de couleur violet pâle, tandis que la fuschine acide utilisée selon la technique indiquée par Altmann ou par Kull les colore en rouge plus ou moins foncé. Après fixation par le Bouin, le Hollande, le Zenker, suivie de coloration à l'éosine alcoolique lente, ces granulations sont teintées électivement en rose plus franc que le cytoplasma dans lequel elles sont plongées.

β. SIGNIFICATION DES IMAGES OBSERVÉES. — Quelle est la nature de cette élaboration mitochondriale? On ne peut la considérer comme un artifice pour les raisons exposées précédemment.

1. *S'agit-il de granulations de graisse ou de glycogène?* — Ce ne sont point des granulations graisseuses, les preuves abondent contre cette interprétation : l'acide osmique n'est point réduit à leur niveau; la fixation au formol salé, suivie de coloration spécifique par le Soudan ou l'écarlate donne des résultats absolument négatifs. D'ailleurs le seul fait de les voir persister sur des coupes incluses à la paraffine, après fixation par le Bouin et passage dans la série des alcools et des xylols, suffit à prouver qu'il ne s'agit pas de substances graisseuses. La méthode de Ciaccio montre enfin que ce ne sont pas des granulations lipoides. On ne pourrait non plus les considérer comme des granulations de glycogène; les fixations employées, les nombreux lavages à l'eau subis par les préparations rendent cette interprétation inadmissible d'emblée.

2. *S'agit-il de granulations albuminoïdes?* — Reste l'hypothèse des figurations albuminoïdes. Nombre d'arguments semblent plaider en faveur de cette façon de voir.

Sur des Souris sacrifiées après cinq jours d'un régime exclusivement constitué de blanc d'œuf cuit, on constate que la grosse majorité des cellules hépatiques se présente comme littéralement

bourrée de granulations soit sidérophiles, soit fuschinophiles, soit éosinophiles, suivant la technique employée. Ces constatations seront analysées en détail ultérieurement. Retenons seulement pour l'heure le fait que la nourriture par les seules matières albuminoïdes, contenues dans le blanc d'œuf coagulé par la chaleur, entraîne une véritable accumulation intracellulaire de granulations homogènes; ces granulations ne sont ni de la graisse, ni du glycogène; elles sont constituées par une substance différente du cytoplasma. Les réactifs ordinaires des albuminoïdes furent essayés sur les pièces fixées à l'alcool, liquide considéré comme coagulant des albuminoïdes sans les modifier chimiquement. Seule la réaction de Millon fut positive, les autres réactifs ordinairement employés (biuret, acide phosphomolybdique, etc.) n'ont donné aucun résultat.

Les recherches d'un certain nombre d'auteurs sont à rapprocher de nos constatations personnelles. Leurs travaux sont d'ordre morphologique et d'ordre chimique. **Afanasiew**, le premier, signale que les cellules du foie chez le Chien nourri par la fibrine offrent une structure nettement granuleuse et se colorent intensément en rouge par le réactif de Millon. **Slowzow**, **Ascher**, **Kusmine** et **Böhm** ont également observé que l'absorption d'albumine influe sur la morphologie de la cellule hépatique, en particulier en augmentant ses dimensions. En 1906, **Seitz**, élève de **Pflüger**, confirme les idées de son maître et conclut de ses recherches chimiques que le foie constitue un lieu de réserve pour les albumines.

Récemment **Tichmeneff**, se basant sur une expérimentation physiologique complétée par une étude chimique, a apporté des résultats fort intéressants. Cet auteur, comme nous, a travaillé sur le foie de la Souris blanche. Après un jeûne préalable de quarante-huit heures, les animaux sont séparés en deux lots. La première moitié est immédiatement sacrifiée; les foies sont enlevés rapidement, pesés, broyés dans un mortier contenant une solution de tannin à 9 p. 100. La bouillie ainsi obtenue est portée sur un filtre, lavée avec de l'eau, de l'alcool, de l'éther, puis séchée et de nouveau pesée. Le dosage de l'azote est effectué par la méthode de Kjeldal; le dosage du phosphore est fait par le procédé de Neumann. Le second lot de Souris est nourri abondamment pendant trois jours avec de la viande de bœuf cuite. Les foies sont traités de la même

façon que pour la première série. **Tichmeneff** arrive au résultat suivant : 1° les dimensions du foie deviennent plus considérables, son poids augmente de 20 p. 100 environ; 2° l'augmentation de l'azote et du phosphore est importante, elle peut atteindre de 53 à 78 p. 100 en ce qui concerne l'azote. **Tichmeneff** conclut, comme **Seitz**, que le foie d'un animal mis à jeun, puis nourri de protéines peut absorber rapidement et conserver ensuite, une grande quantité d'albuminoïdes : « Bei Eiweissernährung rasch grosse Mengen Eiweiss auf zunehmen und zunächst fest zu halten ». Nos observations ne sont que la preuve morphologique de ces conclusions chimiques.

Dans une série de travaux qui s'échelonnent de 1912 à 1920, **Berg** a décrit dans le foie de différents animaux, en particulier de la Salamandre, des formations « en gouttes homogènes », qui semblent se rapprocher des images observées par nous. Dans un dernier mémoire publié en 1920, cet auteur résume et complète ses recherches antérieures. Il trouve dans le foie des Salamandres bien nourries, à côté de graisse et de glycogène, des gouttes homogènes qui contrastent avec la structure du protoplasma, et sont de nature albuminoïde. « Diese Tropfen bestanden aus Eiweiss, wie äusser ihren Verhalten in den verschiedenen Phasen der mikroskopischen Technik, der positive Ausfall der millonschen Reaktion unter den Mikroskop zeigte, und zwar aus Eiweiss, welches nach früheren Erfahrungen von denjenigen der Protoplasmastrukturen different sein musste ». Les « homogenen Tropfen » montrent une coloration rouge par le réactif de Millon, deviennent rouge brillant comme les nucléoles avec le vert de méthyle-pyronine, prennent le carmin, se teintent en rouge violet par le Biondi, en violet pâle par l'hémalun-éosine; avec l'hématoxyline elles se décolorent plus tôt que les plastosomes et la chromatine, de telle sorte que, quand ceux-ci sont bien colorés, les gouttes homogènes ont une teinte grise. Le seul fait de constater la coexistence de plastosomes ordinaires et de gouttes homogènes dans une même cellule suffit pour démontrer qu'il ne s'agit point là d'artifices.

Les gouttes homogènes disparaissent par le jeûne; leur réapparition peut être obtenue par l'absorption de substances albuminoïdes, à l'exclusion des graisses et des hydrates de carbone. Les

albuminoïdes peuvent être déposés dans la cellule hépatique des animaux, au même titre que les graisses et le glycogène et dans une forme différente des albuminoïdes du protoplasma.

Dans le but de déterminer plus exactement la nature de ces gouttes, **Berg** s'est livré à des recherches fort intéressantes dont nous mentionnerons seulement les résultats très suggestifs. La fixation *in vitro* de diverses protéines montre que les albuminoïdes complexes, comme ceux du protoplasma, sont très rapidement précipités par les fixateurs et se transforment en mottes, ou « *Gerinnsbilder* ». Les « *Granulabilder* » sont fournis par les protéines à molécules moins complexes, dont la coagulation est plus lente. Les « *homogenen Tropfen* » granuleuses sont donc constituées par des protéines simples et cette constitution plaide en faveur de l'hypothèse que ce sont là des matières de réserve différentes du protoplasma.

Abordant ensuite la question des relations possibles *in vivo* entre les plastosomes et les « *homogenen Tropfen* », **Berg** répond par la négative. « Bei den gefütterten Tieren werden also die Formen der Plastosomen durch das Auftreten der homogenen Tropfen nicht beeinflusst. Diese sind dieselben wie bei Hungertieren » « Jedenfalls sieht man dass durch das Auftreten von homogenen Tropfen keine Veränderung an den Plastosomen einzutreten braucht. » A la fin de son mémoire, **Berg** revient encore sur la question de l'indépendance des plastosomes et des gouttes homogènes, qui pour lui ne fait aucun doute. « Ueber den Modus ihrer Entstehung in den Zellen hypothetische Vorstellungen zu entwickeln, unterlasse ich. Ich möchte nur darauf hinweisen dass es nicht gelungen ist, eine Beteiligung der Plastosomen an der Entstehung der Tropfen im Sinne einer morphologischen Veränderung nachzuweisen, und dass keine Beziehungen zwischen den Tropfen, welche den Kernen anhaften, und den Gebilden, welche im Kern enthalten sind, aufzufinden waren. »

La conclusion est ferme : les « *homogenen Tropfen* » n'ont aucun rapport avec le chondriome.

Cette opinion est exactement opposée à nos résultats personnels. (Voir planche VII.) La question se pose donc de savoir si les granulations sidérophiles observées dans la cellule hépatique de la

Souris blanche sont assimilables aux « homogenen Tropfen » décrites par **Berg** dans le foie de la Salamandre? Un fait est certain, c'est que dans l'un et l'autre cas, on obtient, par la nourriture albuminoïde, le dépôt et même l'accumulation de granulations arrondies dans l'intérieur de la cellule hépatique, granulations qui ne peuvent être ni de la graisse, ni du glycogène et qu'on est en droit, par conséquent, de considérer, *a priori*, comme représentant une substance protéique.

Mais tandis que les « homogenen Tropfen » présentent une réaction de Millon positive, se teintent en violet pâle par l'hématéine éosine, et retiennent moins intensément l'hématoxyline que les plastosomes avec lesquels elles n'ont aucun rapport originel, les granulations sidérophiles de la cellule hépatique de la Souris, si elles donnent une réaction de Millon positive, se teintent en rose franc par l'hématéine-éosine. Elles prennent la coloration noire de l'hématoxyline au même degré que le chondriome et sont enfin reliées aux chondriocontes par toute une série de formes de passage très facilement observables ne laissant aucun doute sur l'origine mitochondriale de ces formations.

En dépit des différences certaines que l'on vient de constater entre les « homogenen Tropfen » de **Berg** et les grains sidérophiles, nous croyons que ceux-ci sont constitués aussi par des matières albuminoïdes. Les arguments exposés plus haut, renforcés par les constatations d'ordre physiologique et chimique faites par **Tichmeneff**, imposent cette façon de voir.

Une seule chose reste à nos yeux fort énigmatique, c'est la contradiction formelle existant entre les résultats de **Berg** et nos propres observations au point de vue de l'origine de ces formations protéiques intracellulaires.

Nous avons observé et nous reproduisons dans ce travail des figures qui ne peuvent laisser subsister aucun doute sur le rôle joué par le chondriome dans l'élaboration des grains sidérophiles. Il est absolument certain que ces corps proviennent d'une transformation des chondriocontes, dans la cellule hépatique de la Souris blanche. Comment dès lors expliquer des résultats aussi divergents? La question paraît insoluble, car il est difficile d'admettre que, si les granulations protéiques intracellulaires sont d'ori-

gine mitochondriale dans une espèce animale donnée, il puisse en être autrement ailleurs. La structure fondamentale de la cellule étant partout la même dans le monde animal et dans le monde végétal, sa physiologie, évidemment adaptée comme sa morphologie, doit rester néanmoins fondamentalement identique. Nous n'en voulons pour preuve que le parallélisme chaque jour plus étroit établi par la cytologie contemporaine entre la cellule des Vertébrés supérieurs et la cellule végétale, cependant beaucoup plus éloignées l'une de l'autre que les cellules hépatiques de la Salamandre et de la Souris blanche fonctionnant dans des conditions qui, par définition, sont rigoureusement identiques.

Cette question fondamentale mise à part, les divergences qui subsistent encore entre les observations de **Berg** et nos constatations personnelles nous semblent faciles à interpréter. Les albuminoïdes des « *homogenen Tropfen* » ne sont vraisemblablement pas identiques à nos granulations sidérophiles. Leur constitution chimique variant, il n'y a rien de surprenant à ce que leurs réactions vis-à-vis des colorants ne concordent pas. Ici, la question de complexité moléculaire doit seule entrer en jeu et ce point de vue n'a rien à voir avec le précédent.

Pour nous, les granulations sidérophiles représentent une élaboration mitochondriale, dont le résultat est la mise en réserve dans la cellule hépatique de matières albuminoïdes d'origine alimentaire, de constitution moins complexe que les albuminoïdes cytoplasmiques et par conséquent différentes d'elles.

b) Étude des éléments à centre clair et à bordure sidérophile.
Grains à coque.

α. IMAGES OBSERVÉES. — Sur une préparation de foie traitée par la méthode de Regaud, à côté de granulations uniformément noires, correspondant aux grains pleins que nous venons de décrire, on peut observer des formations vésiculeuses dont le centre clair est entouré par une bordure sombre teintée par l'hématoxyline.

Il s'agit là d'une véritable coque, dont la nature mitochondriale est encore démontrée par les colorations de Benda, d'Altmann et de Kull qui la teintent en violet et en rouge. La partie centrale

reste incolore, sauf après différenciation par l'acide picrique selon la technique d'Altmann; elle prend dans ce cas une teinte jaunâtre.

Ces formations existent en assez grand nombre dans la cellule hépatique; leur forme est variable, quelques-unes sont en fuseaux, d'autres sont arrondies; leur taille oscille entre $1\ \mu$, 5 et $2\ \mu$, 5. L'origine mitochondriale de ces grains à coque ne fait aucun doute. Ils apparaissent en général sous la forme de renflements creux situés à une des extrémités des chondriocentes. Au fur et à mesure

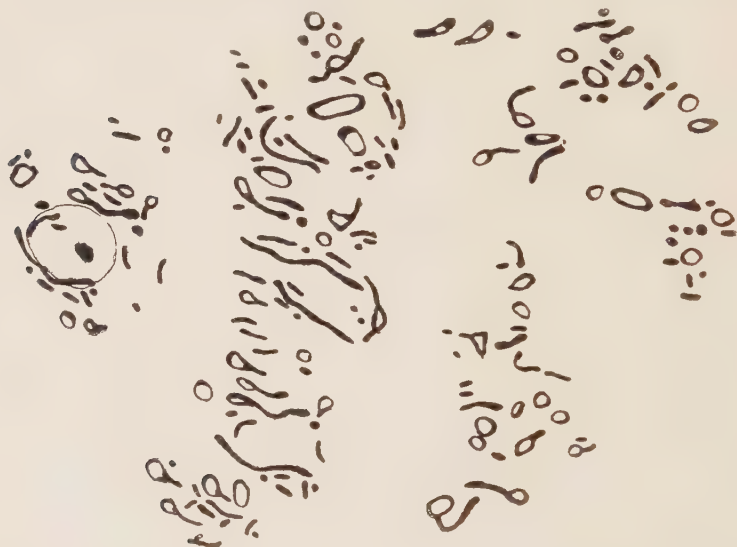


FIG. III. — Dessin de détail montrant des plastos à centre clair (grains à coque) aux divers stades de leur évolution. (Méthode de Regaud, hématoxyline ferrique.)

qu'ils se développent ils semblent s'incorporer la substance des chondriosomes initiaux. Ici comme dans le cas des granulations albuminoïdes, on retrouve des stades de passage : formes en raquette, grains à queue et grains définitifs. Nous nous trouvons donc en présence d'une seconde élaboration intracellulaire à point de départ mitochondrial; il ne peut s'agir en effet d'altérations, la présence dans la même cellule de chondriosomes parfaitement normaux, voisinant avec les grains à coque, suffit à faire écarter d'emblée cette hypothèse.

β. SIGNIFICATION DES IMAGES OBSERVÉES. — Si l'origine de

ces formations ne fait aucun doute, leur signification fonctionnelle est loin d'être éclairée.

1. *Sont-elles à l'origine des graisses ou des lipoides intracellulaires?*

— La lecture des travaux effectués sur l'origine des corps gras aux dépens des éléments du chondriome nous avait suggéré l'idée qu'il s'agissait peut-être là d'une élaboration de cette nature. Beaucoup d'auteurs : **Van der Stricht**, **Bluntschli**, **Popoff** et **Russo** n'ont fait, comme le dit **Prenant**, que « constater le voisinage dans l'espace et la succession dans le temps des mitochondries et des plaques vitellines. Ils se sont bornés à admettre une influence vague et quelque peu mystérieuse des mitochondries sur la vitellogenèse ». — **Benda** et **Duesberg** ont montré que, à côté des mitochondries pleines, il existe des éléments vésiculeux dans le syncytium nourricier des testicules de la Souris et du Rat. **Regaud** a établi que le centre de ces éléments était occupé par une gouttelette de graisse noircissable par l'osmium. **Loyez**, dans l'ovaire des Tuniciers traité par la méthode de Benda, voit les chondriocones se résoudre en granulations sphériques; elles augmentent peu à peu de volume et prennent l'apparence de globules dont la partie périphérique est colorée par le cristal-violet et la partie centrale en rose par l'alizarine. Finalement ces globules deviennent des sphères vitellines définitives. **Loyez** croit qu'il s'agit d'une substance lipóide, non soluble dans la térébenthine, ne noircissant pas par l'acide osmique, et par conséquent différente de la graisse proprement dite.

Prenant, dans la cellule hépatique, a observé « des gouttelettes graisseuses qui lui ont paru n'être que des mitochondries transformées ». **Champy**, dans les cellules pancréatiques, **Hoven**, dans la glande mammaire, **Da Costa**, dans la cortico-surrénale, ont vu des grains mitochondriaux vésiculeux dont l'aire intérieure est occupée par une graisse osmio-réductrice. **Dubreuil**, dans les cellules adipeuses, voit les chondriosomes devenir creux et se transformer en « vésicules lipóides ». **D'Agata**, après usage de la toxine diphtérique, décrit dans le foie des granulations anisotropes qui brunissent par l'acide osmique et se colorent par le Soudan après congélation. Après fixation par la méthode de Ciaccio, suivie de

chromisation, ces grains se colorent en rouge par le Soudan et le rouge écarlate. Dans le pancréas, cet auteur figure des vésicules dont la périphérie est sidérophile tandis que le centre se colore en jaune par l'orange. Ce sont donc des lipoides.

Les figures que nous avons observées se rapprochent sensiblement de celles décrites par **Loyez**, dans lesquelles l'aire centrale ne réduit pas l'acide osmique et prend une teinte rosée par l'alizarine. Faut-il en conclure que les grains à coque représentent une élaboration de lipoides? Nous avons fait l'essai des procédés de colorations spécifiques de ces corps. Les méthodes de Ciaccio, de Dietrich, ne nous ont point permis de déceler dans la cellule hépatique de la Souris blanche des formations lipoides superposables aux chondriosomes vésiculeux. Ce résultat négatif ne doit évidemment pas nous faire rejeter d'une façon définitive l'hypothèse d'une élaboration intramitochondriale de lipoides; nous considérons simplement que l'existence de ce processus élaborateur ne peut être regardé comme établi dans le foie, par la seule comparaison de ce qui se passe dans d'autres organes. Les travaux de **d'Agata** ne nous paraissent pas devoir davantage entraîner la conviction. La cellule hépatique est un élément très sensible, très facilement altérable, et l'on ne peut songer à connaître sa structure normale en se basant sur les observations faites dans les cas d'intoxication. Les figures données par **d'Agata** peuvent fort bien ne représenter que des phénomènes pathologiques de dégénérescence, n'existant pas dans la cellule normale. Il est peut-être faux de croire que les intoxications donnent une image grossie des processus normaux; ces figures peuvent bien être créées de toutes pièces par l'action du toxique et n'avoir aucune parenté avec les éléments morphologiques normaux. D'ailleurs **Policard** a montré, en 1910, que l'injection d'acide arsénieux réalise une intoxication massive qui se traduit au niveau de la cellule hépatique par une transformation granuleuse des filaments sidérophiles. Parallèlement se produisent un gonflement et une modification chimique, dont le résultat est que les grains apparaissent sous forme de vésicules à paroi noire et à centre clair. Ce sont là des altérations créées de toutes pièces par l'intoxication.

D'autre part, **Dubreuil**, étudiant la transformation directe

du chondriome en graisse dans les cellules adipeuses, a montré que les lipoides accumulés au centre de la vésicule subissent une maturation progressive, les amenant peu à peu à devenir une goutte de graisse neutre, après disparition du complexe cortical albumino-lipoïde. La « vésicule lipoïde » n'est en somme que l'intermédiaire précédant la graisse neutre. Or, dans le foie, nous avons pu observer, comme on le verra plus loin, que la graisse neutre se dépose sous forme de très fines granulations osmio-réductrices à la surface, et non plus à l'intérieur des chondriosomes. Ceci nous amène à penser que les grains à coque observés dans la cellule hépatique ne représentent peut-être pas une élaboration lipoïde, si dans le foie celle-ci est le préliminaire obligatoire de l'apparition de graisse neutre.

On peut nous objecter qu'il peut y avoir production concomitante de lipoides et de graisse neutre, celle-ci s'effectuant à la surface des chondriocontes, celle-là dans leur intérieur. Étant donné la grande complexité des processus dont la cellule hépatique est le siège, on n'ose se prononcer d'une façon définitive. Force est de laisser subsister le doute, que des recherches ultérieures réussiront à éclaircir.

2. *Les grains à coque sont peut-être en relation avec la sécrétion biliaire.* — Tout en réservant la question de savoir si les grains à coque sont l'expression morphologique d'une élaboration intracellulaire de lipoides d'origine mitochondriale, il convient cependant de se demander si ces figurations ne peuvent avoir une autre signification fonctionnelle et présenter en particulier quelques rapports avec la sécrétion biliaire. Notre attention a été attirée par le fait que, sur des préparations provenant d'une Souris nourrie à l'aide de biscuits imprégnés de bile de Chien, les grains à coque étaient de beaucoup plus nombreux que chez les animaux témoins ayant eu une nourriture normale. Des expériences de contrôle faites dans les mêmes conditions nous ont donné des résultats toujours identiques. Le nombre des vésicules à centre clair augmente considérablement, mais il n'y a point de polarisation. Les grains à coque sont disséminés dans tout le cytoplasma sans qu'il soit possible d'avancer qu'ils sont plus abondants

autour des capillaires biliaires qu'en n'importe quel autre point.

Que représentent ces formations? Quel élément apportent-elles à la sécrétion biliaire? Sans doute un constituant des sels biliaires. En effet il ne saurait s'agir de pigments, qui ne sont jamais figurés chez les Mammifères; non plus que d'éthers de cholestérine, car l'examen en lumière polarisée montre qu'il n'existe pas dans ce cas de corps biréfringents. Les moyens microchimiques actuels ne permettent pas d'obtenir d'indications plus précises.

Nous ne savons rien non plus sur la destinée des grains à coque, n'ayant jamais observé de formations analogues dans l'intérieur de la lumière des canalicules biliaires intracellulaires; force est de supposer que, une fois constitués, ils se solubilisent dans le cytoplasma et sont expulsés au dehors sous une forme que nous ne pouvons préciser.

De la bibliographie considérable consacrée aux variations de structure en rapport avec la sécrétion biliaire, nous ne retiendrons que les travaux de **Policard** et de **Berg**. Seuls, ces auteurs ont étudié la question sous le même angle que nous.

Policard a vu des granulations sidérophiles situées à proximité des capillaires biliaires; il les considère, sans préciser davantage, comme devant jouer un rôle dans la sécrétion de la bile. Ces granulations se forment aux dépens de courts filaments mitochondriaux.

Récemment **Berg** signale des formations auxquelles il donne le nom de « *Höhlkörper* ». Ces « corps creux », plus abondants autour du capillaire biliaire, « pourraient être considérés comme étant en relation avec la sécrétion de la bile ». **Berg** a suivi la différenciation des « Plastokonten » en « *Höhlkörper* »; leur origine mitochondriale ne fait donc pour lui aucun doute, mais il n'a pas pu suivre leur évolution ultérieure et en particulier la façon dont ils disparaissent. Il admet qu'ils se fluidifient et sont excrétés dissous.

Il existe donc dans la cellule hépatique des formations à bordure sidérophile et à centre clair dont la signification fonctionnelle est encore obscure. Elles peuvent être en rapport avec la formation des lipoides intracellulaires. Notre avis est qu'elles sont plutôt l'image de l'élaboration d'un produit, encore inconnu, concourant à la formation de la bile.

c) Élaboration mitochondriale de la graisse intracellulaire.

A **Richard Altmann** revient le mérite d'avoir, le premier, montré qu'un rapport intime unit les graisses intracellulaires au chondriome. Il s'appuyait sur la constatation de cette élaboration, processus vital, pour prouver que les granula étaient bien des éléments vivants, des constituants normaux du cytoplasma et non des altérations relevant d'artifices de technique. Après avoir minutieusement étudié les « *Ringkörner* » dont le centre, constitué par une mitochondrie teintée en rouge, est entouré d'un anneau noir de graisse osmio-réductrice, il a suivi tous les stades de leur transformation en grains graisseux entièrement osmio-réducteurs ou « *Vollkörner* ». Des dessins remarquables accompagnent le mémoire d'**Altmann**.

Schmaus et **Arnold** ont confirmé l'exactitude des observations de leur prédécesseur.

α. IMAGES OBSERVÉES. — Nous avons voulu reprendre ces travaux sur les rapports entre le chondriome et les graisses intracellulaires en appliquant au foie de la Souris blanche le principe des méthodes convergentes.

Les méthodes mitochondriales montrent qu'il existe une alternance très nette entre les chondriosomes et les enclaves graisseuses; ce fait ressort nettement des observations suivantes. La méthode de Regaud décèle un véritable balancement entre l'abondance des éléments du chondriome et le nombre des vacuoles vidées de leur contenu par les alcools utilisés au cours des manipulations. Là où les mitochondries et les chondriocontes abondent, les petites surfaces arrondies et blanches sont rares; si leur quantité augmente, le chondriome se trouve diminué d'autant.

D'ailleurs, par l'emploi du rouge écarlate et du Soudan III appliqué à des fragments du même foie, fixés au formol salé et coupés à la congélation, il est aisé de se convaincre que les vacuoles claires, vues sur les premiers objets, correspondent à des gouttelettes graisseuses.

Une démonstration beaucoup plus rigoureuse de cette alternance peut être obtenue sur des coupes fixées par un mélange chromo-osmique, et colorées ensuite par l'hématoxyline au fer;

dans ce cas la graisse apparaît en noir gris, tandis que le chondriome est teinté en noir franc. Là où les grains sont très nombreux, les chondriosomes sont presque absents; tandis qu'on retrouve un chondriome abondant là où les granulations gris foncé sont rares ou inexistantes.

Quel que soit l'intérêt de ces observations, le fait de leur alternance n'établit pas la preuve directe d'une relation de cause à effet entre la disparition du chondriome et l'apparition des vésicules graisseuses.

Cette démonstration est obtenue par les méthodes d'Altmann, de Kull et de Benda.

Si on colore par la fuschine acide des pièces fixées par le mélange osmio-chromique de Meves, on remarque que, dans les cas favorables, nombre de granulations mitochondriales colorées en rouge sont cerclées à la périphérie d'une bande noire tranchant nettement, du seul fait de l'opposition des couleurs. Cette bande noire peut être plus ou moins épaisse : souvent linéaire, elle apparaît quelquefois d'une largeur telle qu'elle recouvre presque toute la surface du chondriosome et ne laisse plus apparaître au niveau de la partie centrale qu'un point rouge, dernier vestige de la mitochondrie élaboratrice initiale. Dans ce cas il est fréquent de voir la bande osmio-réductrice affecter la forme d'un croissant qui embrasse entre ses extrémités une surface colorée en rouge foncé.

La méthode de Benda fournit des résultats équivalents, mais dont la lecture est plus difficile pour la seule raison que le noir tranche moins nettement sur le violet que sur le rouge de la fuschine acide (Pl. III, figure 3).

3. RÉALITÉ DES IMAGES OBSERVÉES. — Mais n'est-ce point là un artifice causé en l'espèce, soit par un effet d'optique, soit par une surcoloration de la périphérie de la mitochondrie par le colorant employé? Il est fréquent de constater, en observation microscopique, que le pourtour de certaines inclusions arrondies présente une teinte plus foncée que le centre. Il s'agit d'un phénomène de diffraction des rayons lumineux au niveau de la surface des corpuscules, qui peut évidemment en imposer au premier abord pour une condensation superficielle. Mais il suffit de baisser, puis

de relever le condensateur pour voir cette pseudo-bordure disparaître, puis reparaitre autant de fois que l'appareil d'Abbe est baissé, puis relevé. Cette expérience, très simple, faite sur le cercle périmitochondrial d'acide osmique réduit, est négative; l'anneau noir demeure toujours facilement observable, quelles que soient les conditions d'éclairage de la préparation. Il est peut-être plus net lorsque le condensateur est au bas de sa course, c'est-à-dire dans les conditions où il aurait dû disparaître s'il n'était qu'un faux aspect.

Il existe un autre moyen de s'assurer de la réalité de ces images. Cette preuve nouvelle, et à notre avis irréfutable, nous a été fournie par l'examen de pièces fixées par le mélange osmio-chromique, mais non colorées ultérieurement (Pl. III, fig. 5). Sur ces objets on aperçoit, en effet, de minuscules cercles noir foncé, dont le centre présente une teinte gris clair. Il s'agit là de formations rigoureusement identiques à celles observées après coloration du chondriome, mais ici la mitochondrie centrale n'est pas décelée; seule la périphérie imprégnée de graisse est indiquée par l'acide osmique réduit à son niveau. Du reste sur des coupes fixées au formol salé et traitées ensuite par l'écarlate ou le Soudan, il est fréquent de voir des images superposables dont la partie centrale est rose pâle et la périphérie rouge foncé. (Pl. III, fig. 6 et 7).

On est donc en droit de conclure que la graisse se dépose à la surface des mitochondries, d'abord sous forme d'une mince coque, qui va ensuite grandissant jusqu'au moment où elle enveloppe complètement l'élément élaborateur.

Nos observations sont une confirmation de celles d'**Altmann**.

γ. LES CHONDRIOSOMES FILAMENTEUX PEUVENT-ILS ÉLABORER DE LA GRAISSE? — La question se pose maintenant de savoir si c'est seulement sous la forme de mitochondries granuleuses que le chondriome peut élaborer de la graisse? Les chondriocontes ne peuvent-ils pas jouer un rôle analogue sans se fragmenter au préalable en « plastes » comme certains auteurs l'ont prétendu? Aucune raison ne plaide *a priori* en faveur de cette façon de voir. Pour résoudre cette question, nous avons examiné systématiquement la périphérie de nos préparations fixées par les mélanges osmio-chro-

miques. Là seulement le fixateur, lent à pénétrer, a saisi les chondriosomes avant tout phénomène autolytique, dont le résultat est de transformer les filaments en granulations. C'est la raison pour laquelle on ne rencontre, plus avant dans l'épaisseur de la coupe, que des chondriosomes granuleux dont bon nombre représentent des chondriocontes autolysés. En bordure de nos préparations nous avons pu observer des images absolument typiques, démontrant la participation des chondriosomes filamenteux à l'élaboration de la graisse. L'un d'entre eux, figuré plus loin à un très fort grossissement, a été relevé sur une préparation obtenue par la méthode de Benda. Il s'agit d'un chondrioconte coloré en violet, renflé à ses deux extrémités et entouré sur tout son pourtour d'une coque grasseuse noire (Pl. III, fig. 2).

En somme, le chondriome de la cellule hépatique élabore de la graisse à sa surface; tous les éléments, mitochondries et chondriocontes, prennent part à ce processus.

δ. ORIGINE DES ANNEAUX GRAISSEUX PÉRIMITOCHONDRIAUX. — Nous avons recherché quelle peut être l'origine de ces anneaux grasseux périmitochondriaux et sous quelle forme la graisse commence à apparaître à la périphérie des chondriosomes. L'examen de préparations de foie de Souris, fixées par le mélange osmio-chromique de Meves et colorées ultérieurement par la fuschine acide, est particulièrement instructif à cet égard. On aperçoit, en maints endroits, de minuscules granulations noires, arrondies, qui sont comme posées à la surface de certaines mitochondries colorées en rouge, au niveau du cercle de contact avec le protoplasma amorphe fondamental. Ces granulations sont nettement visibles une fois découvertes; mais, pour les apercevoir, vu leur extrême ténuité, un examen très attentif est indispensable. On voit alors à la périphérie de certaines granulations rouges un ou deux points noirs très petits. Sur des mitochondries voisines, les points noirs sont plus nombreux, tantôt irrégulièrement répartis, tantôt concentrés en un point de la surface du chondriosome. Ailleurs, ils occupent l'aire de la sphère mitochondriale et offrent parfois, dans ce cas, une apparence analogue à celle d'une plaque équatoriale de cellule en mitose (Pl. III, fig. 1).

Souvent plusieurs points noirs voisins confluent, formant un croissant autour du chondriosome; puis les branches du croissant, s'allongeant sans cesse, finissent par se rejoindre pour constituer un anneau complet cerclant de noir la mitochondrie teintée en rouge. En somme, les granulations noires d'abord uniques, deviennent ensuite très nombreuses et confluent enfin en une bande annulaire analogue à celle décrite il y a trente ans par **Altmann**.

Ces images se retrouvent sur des coupes traitées par la méthode de Benda, mais elles y sont moins nettes, l'opposition étant moins tranchée du noir au violet que du noir au rouge.

Il y a lieu d'attirer l'attention sur ce fait que les images que nous venons de décrire sont observables, avec une particulière fréquence, sur les foies peu chargés en granulations graisseuses de grande taille. Nous les avons vues pour la première fois sur une préparation qui, au premier abord, paraissait absolument dépourvue de graisse intracellulaire osmio-réductrice.

Avant d'exposer la façon dont on peut, à notre avis, interpréter ces faits d'observation, il convient de s'assurer de leur réalité. Ce contrôle est aisé sur des coupes simplement fixées par le mélange osmio-chromique de Meves, mais non colorées ultérieurement. On y voit les points noirs d'acide osmique réduit, tels que nous les avons décrits à la page précédente. Sur les pièces fixées au formol salé et colorées au Soudan ou à l'écarlate, nous retrouvons encore ces mêmes images teintées en rouge par les colorants. Ce double contrôle nous permet d'avancer qu'elles ne relèvent pas d'un artifice de préparation.

L'étude systématique de ces dispositions nous a permis, d'ailleurs, de vérifier leur constance; aussi croyons-nous pouvoir émettre l'avis qu'elles représentent le *stade morphologique initial* de l'élaboration d'une graisse osmio-réductrice par le chondriome de la cellule hépatique.

Ces faits nous paraissent appeler un rapprochement avec les phénomènes physiques très connus qui se produisent au niveau des couches de passage entre les divers colloïdes protoplasmiques. On pourrait ainsi expliquer le phénomène physiologique de l'élaboration périmitochondriale des graisses par un mécanisme physique.

On sait que, au niveau des zones de surface séparant les divers

colloïdes du cytoplasma, il y a condensation de certains des éléments de ces colloïdes, en particulier des lipoïdes. Normalement cette condensation est invisible à nos yeux et indécélable par les réactifs histo-chimiques utilisés. C'est un phénomène d'ordre colloïdal, portant sur des éléments placés au delà de la limite de visibilité pratique. Mais, dans le cas présent, la condensation des micelles semble si accentuée que le processus atteint cette limite de visibilité; les corps gras apparaissent dès lors sous la forme des très petites granulations décrites plus haut. Les points noirs osmio-réducteurs seraient l'expression histologique du phénomène physico-chimique de la condensation des substances au niveau des surfaces de contact entre les éléments du cytoplasma cellulaire.

Ce rapprochement permettrait d'identifier le phénomène biologique de l'élaboration à un phénomène purement physique; à ce titre, il nous a paru mériter d'être fait dans ce travail.

D. — DESTINÉE DES CHONDRIOSOMES ÉLABORATEURS

La question se pose de savoir quel est le sort réservé au chondriosome après qu'il a joué son rôle élaborateur. Un chondriosome se transforme-t-il intégralement dans le produit qu'il élabore ou conserve-t-il son individualité, ce qui lui permettrait de revenir ultérieurement à son état initial?

Prenant, dans les organes gras (1911), assiste à une véritable régénération du chondriome après le jeûne. D'où proviennent les mitochondries qui ne préexistaient pas dans les cellules remplies de graisse, qui n'étaient ni masquées par des gouttes graisseuses, ni interposées entre elles en aussi grand nombre qu'on pouvait les voir ensuite dans la cellule vidée de son contenu? On peut supposer, soit que les mitochondries existant dans la cellule chargée de graisse se sont multipliées par division, soit que des mitochondries se sont formées *de novo* dans le cytoplasma. Ces hypothèses n'ont évidemment rien d'in vraisemblable; la première en particulier se trouve très solidement étayée par les faits de chondriodièrese bien observés dans la spermatogenèse et l'ovogenèse. Nous croyons néanmoins que, dans la plupart des cas, et cette opinion est basée sur des faits d'observation, le chondrio-

somme se régénère à partir du grain élaboré, en passant par une série de stades intermédiaires analogues à ceux de la première phase. Le cycle évolutif sécrétoire comprend une phase de « mise en charge » (du chondriosome initial à la granulation, en passant par les stades : formes en gouttes d'eau et grains à queue) et une « phase régressive » au cours de laquelle le chondriosome modifié morphologiquement, mais non transformé, reprend sa forme initiale (Fig. IV).

Comme on le verra plus loin, les cellules périportales d'un animal tué trois heures et demie après un repas, sont bourrées de granulations d'origine mitochondriale. Chez des Souris sacrifiées quatre heures trois quarts après le repas, ces mêmes cellules présentent



FIG. IV. — Schéma du cycle évolutif sécrétoire du chondriome.

des formes de passage nombreuses et beaucoup moins de granulations. A six heures, on ne trouve plus de granulations, mais seulement quelques formes de passage et de nombreux chondriosomes courts et trapus. Il s'agit là manifestement d'une évolution régressive, au cours de laquelle les chondriosomes qui constituaient le substratum des plastas reviennent à leur état normal.

Ce sont là des faits d'observation dont on retrouvera plus loin le détail et qui sont, à notre avis, d'une importance capitale, car ils permettent d'abord de constater que la substance mitochondriale n'est pas modifiée par l'élaboration. Il n'y a pas transformation de la substance du chondriosome en la substance du produit élaboré. Cette constatation porte à admettre comme très vraisemblable les conceptions qui assimilent le rôle du chondriome à celui d'un catalyseur intracellulaire.

L'existence d'un cycle évolutif sécrétoire complet, avec phase de mise en charge et phase régressive, permet un rapprochement

fort intéressant au point de vue de la cytologie générale. Les plastes de la cellule hépatique sont assimilables aux chloroplastes de la cellule végétale.

Guilliermond, Emberger et Mangenot ont montré, en effet, que les chloroplastes, lorsqu'ils sont mis dans des conditions inhibant la fonction chlorophyllienne, perdent leur pigment et reprennent corrélativement la forme mitochondriale typique, en passant par une série de stades analogues à ceux de la différenciation initiale.

On doit donc reprendre le terme de « plastes », créé par **Prenant**, pour désigner les granulations élaborées dans la cellule animale, mais en élargissant la valeur attachée jusqu'à présent à ce mot dans le sens d'un rapprochement avec les chloroplastes de la cellule végétale. Dans l'un et l'autre cas, il semble y avoir même origine, même évolution morphologique et même signification fonctionnelle.

E. — CONCLUSIONS

Le chondriome joue dans la cellule hépatique un rôle très important.

Il existe sous deux formes, les mitochondries et les chondriotes; ceux-ci paraissent être la forme la plus active. D'abord grêles et très allongés, ils se transforment, après une série de stades morphologiques intermédiaires, en deux catégories de granulations élaborées : 1° les *grains pleins* de nature albuminoïde; 2° les *grains à coque* qui peuvent être rapportés soit à l'élaboration des lipoides intracellulaires, soit plutôt à l'élaboration d'un des produits constitutants de la bile, soit peut-être aux deux à la fois.

Enfin, par un mécanisme qui peut être rattaché aux phénomènes physiques de la condensation de certaines micelles au niveau des zones de surface des colloïdes cytoplasmiques, le chondriome fixe autour de lui les graisses intracellulaires.

Ces phénomènes sont à rapprocher de ceux observés par **Regaud** et **Mawas** dans les glandes salivaires séreuses, par **Hoven** dans le pancréas et la glande mammaire, par **Champy** dans l'épithélium

intestinal, par **Prenant**, **Aswadourova** et **Verne** dans les cellules pigmentaires, par **Dubreuil** dans les cellules adipeuses. Les exemples pourraient être multipliés qui montrent le rôle essentiel, et à l'heure actuelle presque unanimement admis, joué par le chondriome dans la cellule animale.

L'élaboration mitochondriale s'effectue suivant un cycle fermé qui part du chondriosome pour revenir au chondriosome, en passant par une série de stades que l'on peut classer sous trois rubriques.

Chondriosome filamenteux.

- | | |
|-----------------------------------|---|
| I. — Phase de mise en charge. | $\left\{ \begin{array}{l} \text{formes en massue.} \\ \text{formes en gouttes d'eau.} \\ \text{grains à queue.} \end{array} \right.$ |
| II. — Plaste. | |
| III. — Phase régressive | |
| | $\left\{ \begin{array}{l} \text{formes en massue.} \\ \text{formes en gouttes d'eau.} \\ \text{chondriosome court et trapu.} \end{array} \right.$ |

Ces constatations permettent de rapprocher les plastes de la cellule animale et les chloroplastes des Algues et des Ptéridophytes.

§ VI. — *La question des rapports du glycogène et du chondriome. — Le glycogène et son support.*

Nous voudrions examiner maintenant les rapports qui, au dire de certains auteurs, existent entre le chondriome et le glycogène ¹.

1. **Ehrlich** (1883) fut le premier à soutenir que le glycogène possédait un support protoplasmique dans l'intérieur de la cellule. Cet auteur avait remarqué, dans les cellules des canalicules urinaires des diabétiques, des mottes brunes intensément colorées par l'iode, à côté de mottes teintées en jaune clair. Tous les intermédiaires entre ces deux teintes extrêmes pouvaient être facilement décelés. **Ehrlich** en concluait que deux corps entrent dans la constitution de ces formations : l'un qui jaunit par l'iode, tandis que dans l'autre le glycogène brunit. Partout où le glycogène apparaît dans l'organisme il est donc uni à une autre substance désignée sous le nom de « substance support ». Quelle est la fonction de ce « Glycogenträger » ? L'auteur ignore s'il s'agit là d'un premier degré ou d'une substance génératrice du glycogène. Une seule chose lui paraît certaine, l'existence d'un support isolable sous forme de mottes jaune clair, auxquelles est lié le glycogène, qui ne peut jamais exister à l'état libre. En somme, les « gelben Kugeln » sont constitués par une substance, différente du protoplasma cellulaire, qui se colore en jaune par l'iode et serait formée par un corps albuminoïde.

Barfurth partage l'opinion d'**Ehrlich** à la suite de constatations faites sur les tissus de différents animaux. Les « Bindsubstanzellen » des Gastéropodes, traitées par la glycé-

Arnold, dans un travail publié en 1908, travail trop connu pour que nous croyions devoir insister longuement, érige en principe que le glycogène est lié aux plasmosomes. Cette matière de réserve se présenterait sous la forme de granulations arrondies ou allongées, mais toujours très fines. L'action de la salive, dissolvant le glycogène, laisserait intact le substratum mitochondrial. C'est là, pour l'auteur allemand, un exemple important de la participation des chondriosomes à l'élaboration. En dépit des critiques de **Launoy** qui a posé notamment la question de savoir si la méthode de Best, utilisée par **Arnold**, est vraiment spécifique et n'est pas susceptible de colorer les plasmosomes non imbibés de glycogène, il est presque devenu classique de considérer cette matière de réserve comme liée au chondriome. **Alexeieff**, en 1917, a décrit des mitochondries à fonction glycoplastique, des « glycoplastes », chez les Protistes.

Bang et Sjövall (1916) ont pu, par une technique spéciale, résoudre le problème en colorant sur la même préparation les mitochondries et le glycogène; ils ont constaté qu'aucune superposition n'est possible; l'indépendance est complète entre ces deux éléments.

Nos recherches confirment absolument les observations de **Bang et Sjövall** et, pour les raisons qu'on va lire, nous considérons que le glycogène est sans aucun rapport avec les chondriosomes. Ce fait ressort de l'examen de nos préparations.

1° Si, comme nous le verrons plus tard, on examine un foie d'animal en pleine digestion, après l'absorption d'un repas mixte, on constate que les cellules hépatiques contiennent de vastes plages claires au sein desquelles l'éosine décele un fin *reticulum* coloré en rose. Ces plages contiennent du glycogène; elles sont limitées par des trabécules de protoplasma condensé qui, partant du noyau, vont atteindre l'exoplasma périphérique. Dans ces trabécules, de

rine iodée ou par le liquide de Lugol, montrent d'abord une coloration jaune du protoplasma; l'union de l'iode et du glycogène est plus longue à se faire. De plus, au bout d'un temps variable, on voit disparaître la coloration brune, le glycogène se dissout, mais le support teinté de jaune clair reste visible plus longtemps parce qu'il est constitué par une substance plus difficilement soluble.

De nombreux auteurs, et en particulier **Lubarsch**, **Gierke** et **Best**, partagent les idées émises par **Ehrlich** et **Barfurth** et considèrent que le glycogène est lié à un substratum.

largeurs diverses, sont accumulés les chondriosomes qui se présentent là tassés les uns contre les autres. Cette première constatation rend déjà difficile à admettre l'idée d'un rapport entre deux éléments aussi nettement séparés dans l'intérieur de la cellule.

2° Un fait nouveau, et à notre avis très important, vient encore corroborer cette façon de voir. Lorsque le chondriome fonctionne, il subit des modifications morphologiques qui marquent les stades de son évolution élaboratrice, évolution dont le corollaire indispensable est une diminution progressive du nombre des chondriosomes quiescents. Plus il y a de grains de sécrétion ou « plastes », moins il y a de chondriocentes. Arrive même un moment, en certaines circonstances, où la cellule ne contient plus de mitochondries, mais seulement des « plastes ».

Or, l'observation de nos préparations a montré, et nos figures sont à ce point de vue très démonstratives, que les plages blanches caractéristiques du glycogène sont aussi vastes et aussi abondantes qu'ailleurs dans les cellules de la zone de repos permanent où les chondriosomes ne donnent aucune marque d'activité. Il y a là un contraste sur lequel nous insisterons à plusieurs reprises dans le cours de ce travail. La cellule paraît être, *au seul point de vue morphologique*, le siège de deux processus indépendants, les *processus mitochondriaux* et le *processus glycogénique*, qui s'opposent constamment l'un à l'autre. Tandis que les travées cytoplasmiques contiennent les chondriosomes, les granulations grasses, les grains sidérophiles et les grains à coque, les plages claires paraissent libres de tout contenu sur les préparations non traitées par les méthodes spécifiques du glycogène. De plus le cercle cellulaire péricusshépatique, seul endroit du lobule où le chondriome paraît constamment au repos, semble être celui qui, à en juger par les dimensions des cellules, contient le plus de glycogène.

3° Un troisième argument nous est encore fourni par l'observation souvent faite de la localisation du glycogène à un pôle de la cellule. Depuis **Barfurth** (qui considérait par erreur que le glycogène est polarisé vers la veine centrolobulaire), on a donné de cette localisation particulière vers le centre de la prépara-

tion, plusieurs explications plus ou moins plausibles. **Renaut** fait jouer un rôle aux boules sarcodiques qui attireraient le glycogène cellulaire. **Jomier** considère comme probable que le fixateur, en abordant la cellule, chasse le glycogène encore sirupeux aux confins opposés à la face par laquelle il pénètre. Pour **Fiessinger**, le glycogène n'étant pas durci, se trouve entraîné à un pôle sous l'effet de la coupe du rasoir. Nous ne nous arrêterons pas à ces explications hypothétiques. Un fait est certain que tous les auteurs admettent : le glycogène est réparti également dans la cellule, soit sous forme diffuse, soit sous forme de mottes ou de granulations. La question se pose dès lors de savoir pourquoi, seul parmi toutes les enclaves protoplasmiques, le glycogène est déplacé par le liquide fixateur, par le rasoir, ou par toute autre cause que nous ignorons. La graisse, les albuminoïdes, les grains à coque sont certainement soumis aux mêmes influences; pourquoi ne sont-ils pas eux aussi entraînés vers le pôle de la cellule opposé à la surface de la préparation? Il existe là une différence certaine, qui à elle seule, sans chercher aucune explication, apparaît fondamentale. La raison peut en être trouvée à notre avis dans les considérations suivantes : les graisses, les albuminoïdes sont d'origine mitochondriale; ils ont un support qui, faisant partie intégrante du cytoplasma, les rattache à la masse protoplasmique. Il n'en est pas de même du glycogène. Celui-ci semble imbiber le mince réticulum qui sillonne les plages claires à la façon dont l'eau imbibe une éponge, sans faire corps avec elle; il suffit de l'exprimer pour que la séparation se fasse. On a l'impression que le glycogène, distendant la cellule, chasse devant lui tous les éléments figurés du cytoplasma et les concentre ainsi dans les trabécules formant charpente fixe. Entre ces trabécules existe cette partie distendue, comme dissociée, dans laquelle repose le glycogène et que nous croyons devoir être considérée comme le support de cette matière de réserve; mais ici aucun lien ne relie l'un à l'autre, il y a simplement imbibition, sans mélange.

4° Si l'on étudie une cellule hépatique vivante, soumise aux vapeurs d'iode selon la technique d'Ehrlich-Hirschberg, on obtient des pages uniformes colorées en brun acajou et découpées par des bandes claires correspondant exactement aux travées cyto-

plasmiques signalées plus haut. Ce procédé, qui écarte *a priori* toute objection relative à la solubilisation possible, montre que le glycogène existe dans la cellule à l'état diffus. Cette constatation constitue une preuve de plus à l'appui de notre façon de voir : tous les produits élaborés par le chondriome existant à l'état figuré, sous forme de granulations. (Beaucoup d'auteurs prétendent que le glycogène séjourne dans la cellule à l'état granuleux. A notre avis il s'agit là d'un artifice, d'une coagulation produite par divers agents, et en particulier par l'alcool, utilisés comme fixateurs.) Si, revenant à l'observation de la cellule hépatique vivante soumise aux vapeurs d'iode, nous prolongeons l'examen, on constate qu'au moment de la mort de la cellule, annoncée par la vésiculation du chondriome, la masse diffusément colorée en brun acajou se coagule. On peut du reste, dans certaines conditions, provoquer cette coagulation en frappant un certain nombre de fois sur le porte-objet; ou voir alors apparaître, aux lieu et place de la nappe homogène, une série de mottes brunes qui se substituent à elle.

Nous concluerons donc qu'il n'existe aucune relation directe entre le glycogène et le chondriome ¹.

CHAPITRE TROISIÈME

HISTOPHYSIOLOGIE DU LOBULE HÉPATIQUE

Si la notion du lobule hépatique n'est pas toujours représentative d'une réalité anatomique, elle possède une signification physiologique certaine, démontrée par la marche du processus élaborateur dont le chondriome cellulaire est l'élément actif.

Policard a écrit en 1909 : « Les divers éléments d'un lobule hépatique (colorés par la méthode de Regaud) n'ont pas même

1. Les travaux micro-chimiques effectués sur le glycogène des Champignons (**Errera, Guilliermond**) s'accordent pour montrer que ce corps existe dans la cellule à l'état de plages diffuses, d'îlots irréguliers, n'ayant rien de commun avec le chondriome. Ces constatations offrent un intérêt particulier du fait que beaucoup des Champignons étudiés sont cultivés sur un milieu aqueux; donc aucune possibilité d'attribuer l'aspect en plaque à une solubilisation artificielle du glycogène dans le réactif iodo-ioduré.

structure; ceci n'est pas douteux. Mais nous n'avons encore pas pu saisir la règle de la répartition des divers types cellulaires dans le lobule. » Les recherches dont on va lire les résultats n'ont fait que confirmer ces observations en les complétant.

L'application des méthodes mitochondriales au foie de la Souris blanche montre que le parenchyme hépatique est divisé en un certain nombre de territoires dont l'axe est constitué par les veines sushépatiques, mais mal individualisés à leur périphérie où ils se pénètrent et se confondent plus ou moins dans l'intervalle des espaces portobiliaires. Néanmoins, si l'on réunit par une ligne idéale les veinules portes essaimées autour d'une veine sushépatique, on constate que le chondriome des cellules incluses dans l'aire ainsi circonscrite évolue suivant un mode particulier qui donne au lobule hépatique la valeur d'une unité physiologique. La marche du processus élaborateur suit des règles fixes que nous allons essayer de déterminer.

Pour exposer analytiquement les résultats obtenus, il convient de concevoir une travée cellulaire schématique partant d'une veinule centro-lobulaire et bordée sur chacune de ses faces libres par un capillaire radié. Nous étudierons successivement cette travée : 1° chez un animal au maximum du processus digestif; 2° chez un animal ayant subi un jeûne de vingt-quatre heures; 3° chez un animal sacrifié trois heures environ après un repas (Fig. V).

Dans le premier cas il existe au contact de la veine sushépatique une zone étroite où le chondriome cellulaire ne présente pas trace d'activité : c'est la *zone de repos permanent*.

Dans la seconde éventualité, après un jeûne assez prolongé, on voit à la périphérie de certains espaces portobiliaires des cellules où les chondriosomes élaborent d'une façon constante : c'est la *zone de fonctionnement permanent*.

Chez l'animal sacrifié à un temps moyen de la digestion, on constate que, exception faite de la zone de repos, toutes les cellules de la travée sont en fonctionnement, mais à des degrés différents. Le processus élaborateur est d'autant plus avancé que l'on s'éloigne de la région de repos pèrisushépatique, pour se rapprocher de la veinule porte. Cette zone a une physionomie variable suivant les conditions physiologiques; au repos dans le jeûne, elle

entre en action au moment de la digestion : c'est la *zone intermédiaire variable* ¹.

Nous allons étudier chacune de ces trois régions ².

A. — ZONE PÉRISUSHÉPATIQUE OU ZONE DE REPOS PERMANENT

a) Les faits observés.

Lorsqu'on examine à un faible grossissement une coupe de foie de Souris traité par la méthode de Regaud, on remarque qu'un certain nombre de veines sont entourées par une zone annulaire de parenchyme au niveau de laquelle le colorant paraît s'être fixé moins intensément qu'ailleurs. Il existe en ces points comme un halo clair tranchant sur l'ensemble plus foncé de la préparation.

Les grossissements plus puissants montrent que ces îlots doivent leur aspect plus clair au fait qu'il existe autour des veines centrolobulaires un ou deux cercles cellulaires dont le chondriome possède une morphologie spéciale, différente de celle des éléments plus excentriquement placés dans le lobule.

Le chondriome est représenté par des chondriocotes très allongés et surtout très ténus, également répartis dans tout le cytoplasma. Leur orientation générale est perpendiculaire au bord cellulaire en contact avec la veine centrolobulaire. Ces éléments ont un calibre uniforme sur toute leur longueur; ils ne présentent pas trace d'élaboration et paraissent être au repos fonctionnel. Entre les chondriocotes on rencontre des mitochondries granuleuses. *L'ensemble*

1. Les résultats que nous allons exposer ont été obtenus par la méthode de Regaud qui permet d'obtenir une fixation homogène sur toute l'épaisseur d'une coupe. On peut ainsi faire une étude topographique du parenchyme.

Les méthodes osmio-chromiques ont également été utilisées, mais seulement comme moyen de contrôle, car, vu la lenteur de pénétration de l'Os O⁴, les lobules occupant la périphérie des fragments fixés sont seuls intéressants à étudier. L'aspect de l'ensemble de la coupe est faussé par les phénomènes autolytiques.

2. Nous ferons remarquer dès l'abord que, s'il existe une différence très nette entre la « zone de repos permanent » et la « zone variable », la limite n'est pas tranchée entre cette même « zone variable » et la « zone de fonctionnement permanent ». Il serait peut-être plus conforme à la réalité d'englober ces deux dernières sous la dénomination de « zone externe du lobule ». La partie de cette « zone externe » voisine des veinules portes fonctionnerait en toutes circonstances, tandis que les éléments plus profondément situés n'entreraient en activité qu'au moment de l'accomplissement de l'acte digestif.

du chondriome, en raison de sa ténuité, présente une coloration peu accentuée, d'où la teinte plus pâle offerte par les cellules périssushépatiques.

Pour se rendre un compte exact de l'existence de cette zone de repos, il convient d'examiner le foie d'un animal en pleine digestion (quatrième heure environ). La travée de Remak est alors bourrée sur toute sa longueur de granulations représentant les chondriosomes chargés de produits d'élaboration. Ces plastes disparaissent brusquement au niveau des cellules avoisinant la veine centrolobulaire, dont le cytoplasma renferme le chondriome filamenteux et grêle dont nous venons de parler. Dans les conditions physiologiques normales, on ne voit jamais le ou les éléments les plus internes des travées hépatiques présenter la moindre activité élaboratrice. La séparation est donc tranchée entre la zone périssushépatique étroite et réduite à une rangée de cellules et la zone bourrée de granulations élaborées. Celle-ci est de beaucoup la plus étendue et comprend la majorité des éléments constituant le lobule. Il y a transition brusque entre la nappe cellulaire chargée de produits sécrétés et les quelques cellules en bordure de la veine sushépatique dont le chondriome est filamenteux et paraît au repos ¹.

b) Interprétation des faits observés.

Quelle signification convient-il d'attribuer à cette zone centrale?

Serait-ce une zone germinative, un méristème destiné à fournir des cellules de remplacement qui se substitueraient aux éléments hors d'état de fonctionner? Contre cette hypothèse se dressent les faits suivants : toute zone germinative est caractérisée par une activité mitotique très intense; or, l'absence complète de mitoses est la règle dans le foie : au niveau des zones sushépatiques, comme ailleurs, on n'observe jamais de divisions caryocinétiques. C'est là une objection grave renforcée par le fait qu'on rencontre des cellules en voie de dégénérescence, semées tout à fait au hasard

1. Les espaces clairs ainsi constitués permettent, même à un très faible grossissement, de distinguer les veinules sushépatiques des veinules portes sur les coupes de foie traitées par les méthodes mitochondriales.

dans l'aire lobulaire. On comprend mal la façon dont une cellule de la pseudo-zone germinative centrale pourrait venir prendre la place d'un des éléments dégénérés situés au milieu d'une travée de Remak, ou à proximité de l'espace porte. Nous croyons donc qu'on est en droit de rejeter cette conception.

Il est plutôt permis de considérer cette zone comme une *région de suppléance fonctionnelle*, qui, dans les conditions normales, reste au repos, mais peut entrer en jeu dans certains cas, tels que la surabondance des matériaux nutritifs ou la destruction d'une partie du parenchyme adjacent.

Nous nous sommes efforcé de vérifier expérimentalement cette hypothèse. Il est impossible de suralimenter une Souris; aussi avons-nous essayé de traumatiser le foie de certains de nos animaux en enfonçant à la limite inférieure de l'hémithorax droit une aiguille portée au rouge blanc; on pouvait éviter ainsi l'infection et l'hémorragie. Les animaux, trop fragiles, n'ont point résisté à cette mutilation et sont morts dans un délai trop court pour que le phénomène de suppléance recherché ait eu le temps de s'établir. Cette expérimentation est à reprendre sur un matériel plus résistant que celui utilisé pour nos recherches.

Néanmoins, jusqu'à preuve contraire, il y a lieu de considérer la zone cellulaire périssushépatique, dont le chondriome est normalement au repos, comme une région de suppléance, assimilable à la zone glomérulaire de la cortico-surrénale dans l'intéressante conception de **Goormaghtigh**.

Quelle que soit l'interprétation adoptée et nous basant sur les seuls faits observés, nous concluerons qu'il existe au centre du lobule une zone réduite aux cellules les plus voisines de la veine centro-lobulaire, dont le chondriome en toute circonstance se présente sous forme de mitochondries et de filaments très grêles et régulièrement calibrés, sans trace d'élaboration : c'est la *zone de repos permanent*.

B. — ZONE PÉRIPORTALE OU ZONE DE FONCTIONNEMENT PERMANENT

a) Les faits observés.

Si, revenant à la travée hépatique schématique dont il est question plus haut, on étudie celle de ses extrémités en contact avec l'espace porte, on constate que les caractères présentés par le chondriome sont exactement inverses de ceux que nous venons d'étudier.

Pour se rendre compte de la signification de la *zone périportale de fonctionnement permanent*, il convient d'en faire l'étude sur le foie d'un animal soumis à un jeûne d'environ vingt-quatre heures.

Il convient d'insister ici sur le fait que, chez un animal inanitié, le foie fonctionne suivant une modalité générale identique à celle que l'on rencontre normalement. La seule différence réside dans le nombre des lobules en fonctionnement. Certains paraissent posséder des cellules dont le chondriome est morphologiquement au repos. Un examen attentif permet cependant de constater que, même en ces points, le travail élaborateur n'est jamais complètement arrêté.

Si, en effet, l'on étudie, à l'aide des méthodes mitochondriales, le foie d'une Souris à jeun depuis longtemps, on constate que, dans quelques lobules, les travées de Remak sont formées de cellules dont le chondriome est presque partout constitué par des mitochondries granuleuses et des chondriocontes de calibre uniforme. Ces chondriosomes diffèrent de ceux de la zone de repos en ce qu'ils sont plus courts et plus épais. Néanmoins ils ne présentent pas de forme de passage et l'on ne rencontre pas de granulations élaborées.

Mais, si l'on étudie les cellules les plus voisines de la veine porte, on constate à ce niveau des signes manifestes d'élaboration mitochondriale. A côté des mitochondries et des filaments analogues à ceux des cellules de la partie moyenne de la travée, on trouve des chondriocontes dont une extrémité est renflée en massue; les

formes intermédiaires du cycle sécrétoire sont très facilement observables et des granulations élaborées sont visibles dans l'intervalle des chondriosomes.

b) Interprétation des faits observés.

La cellule hépatique fonctionne aux dépens des seules réserves de l'animal et fabrique à l'aide de ce matériel les éléments nécessaires au maintien de la vie. L'arrivée des matières premières étant relativement minime, toutes les usines lobulaires n'ont point besoin de fonctionner à plein; mais, partout, les éléments situés à proximité des voies d'apport sont en travail. Ces cercles cellulaires périportaux, chez lesquels on retrouve en tout temps des traces certaines d'élaboration mitochondriale, nous paraissent mériter le nom de *zone de fonctionnement permanent*. L'étendue de cette zone est du reste variable dans des proportions assez considérables, suivant le moment du jeûne et suivant les animaux observés.

C. — ZONE INTERMÉDIAIRE VARIABLE

La travée hépatique est formée en dedans par des éléments au repos permanent, en dehors par des éléments toujours en activité. Entre ces deux extrêmes se trouve la région moyenne constituée par des cellules dont la physionomie mitochondriale est en rapport avec l'intensité du travail fourni.

a) Les faits observés.

Pour se faire une idée de cette zone intermédiaire, il convient de l'étudier d'abord sur un animal en cours de digestion (trois heures après le repas). On observe alors que les cellules périportales contiennent déjà un très grand nombre de plastes (grains pleins, grains à coque, enclaves graisseuses) et seulement quelques formes de passage représentées par des grains à queue. On rencontre peu de formes en raquette, peu ou pas de chondriocontes et quelques mitochondries granuleuses ayant conservé leurs dimensions ordinaires. Le cycle sécrétoire est donc en ce point très avancé.

Les cellules situées au-dedans des éléments périportaux offrent un aspect légèrement différent. Les plastes sont moins abondants : les figures de passage prédominent nettement sous forme de grains à queue et de gouttes d'eau. Plus avant encore dans l'intérieur du lobule, on ne rencontre plus de plastes définitivement constitués, mais seulement des stades de passage avec abondance beaucoup plus marquée de formes en massue qui représentent le début du cycle sécrétoire; les chondriocontes encore au repos sont en nombre appréciable. Enfin, au niveau des cellules qui sont au contact des éléments péricusshépatiques constituant la zone de repos, le chondriome est essentiellement constitué par des chondriosomes filamenteux; de loin en loin on aperçoit l'un d'entre eux commencer à se renfler à l'une de ses extrémités. C'est le stade initial de l'élaboration.

En somme, deux heures après le repas, les cellules du lobule hépatique sont à un stade sécrétoire d'autant plus avancé qu'elles occupent une situation plus voisine de la veine porte, voie d'apport des matériaux nutritifs.

Entre trois et quatre heures, les granulations élaborées avancent dans l'intérieur du lobule; les formes de passage diminuent d'autant, on ne les rencontre plus que dans les cellules avoisinant la zone de repos centro-lobulaire.

La quatrième heure marque le maximum du processus; toutes les cellules de la travée de Remak sont formées de granulations sidérophiles, de grains à coque ou de graisse; les chondriocontes ont presque complètement disparu, parce que morphologiquement modifiés. Seules quelques mitochondries persistent, clairsemées dans le cytoplasma intergranulaire. Nous retombons dans le cas choisi pour l'étude de la zone de repos péricusshépatique; son individualisation apparaît alors sans conteste; ses chondriosomes extrêmement ténus apparaissent très faiblement teintés par comparaison avec la masse des granulations sidérophiles et osmiophiles qui encombrant les cellules voisines de la zone variable.

b) *Interprétation des faits observés.*

Une conclusion découle de ce que l'on vient de lire : *le lobule hépatique fonctionne de la périphérie vers le centre.* Le processus élaborateur à substratum mitochondrial suit une marche progres-

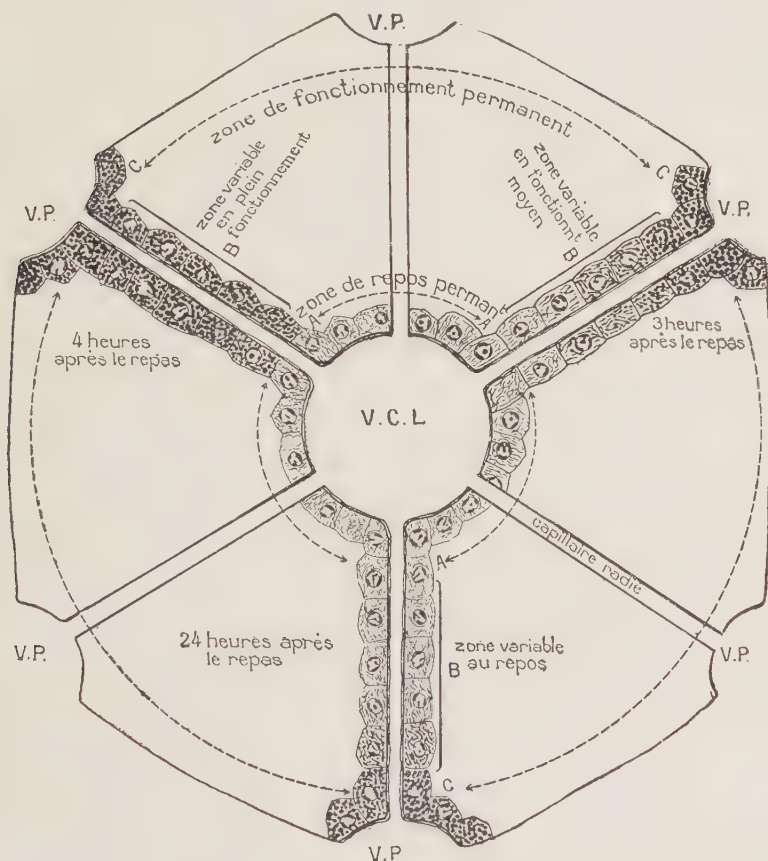


FIG. V. — Schéma du mode de fonctionnement du lobule hépatique. — V.C.L., veine centrolobulaire; V.P., veines portes.

sive; on en peut retrouver tous les intermédiaires et le terme échelonnés de la zone de repos périssushépatique figée dans son immobilité, à la zone périportale au niveau de laquelle on rencontre les stades d'élaboration les plus avancés.

C'est là, à notre avis, une notion importante, sur laquelle on ne possédait jusqu'ici aucune donnée.

Nous considérons la réalité de ces faits comme une certitude reposant sur les résultats identiques obtenus par l'emploi convergent de toutes les méthodes mitochondriales. Il convient seulement de rappeler une fois encore que les fixateurs osmiques, lents à pénétrer, ne sont pas favorables à cette étude topographique : à cet égard la méthode de Regaud est le procédé de choix ¹.

D. — CONCLUSIONS

Il existe donc dans le lobule hépatique :

1^o Une zone centrale périssushépatique dont le chondriome très grêle est constamment au repos fonctionnel, c'est la *zone de repos permanent*.

2^o Des zones périportales dont le chondriome élabore d'une façon continue, c'est la *zone de fonctionnement permanent*.

3^o Une *zone intermédiaire variable* dans laquelle l'activité élaboratrice est en rapport avec les phases de la digestion. L'étude des éléments de cette zone montre que le lobule hépatique fonctionne de la périphérie vers le centre; *le stade sécrétoire étant en général d'autant plus avancé que l'on se rapproche davantage des veines portes*.

CHAPITRE QUATRIÈME

INFLUENCE DES VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES SUR LA STRUCTURE DE LA CELLULE HÉPATIQUE

§ I. — *Historique*

L'étude des variations structurales de la cellule hépatique sous l'influence des facteurs physiologiques ou expérimentaux a fait l'objet d'un nombre énorme de travaux. Après en avoir dressé le

1. On sait que la graisse est particulièrement abondante autour des veinules portes; elle diminue au fur et à mesure qu'on s'éloigne des espaces de Kiernan. L'explication de cette répartition découle de ce qu'on vient de lire; les enclaves graisseuses étant d'origine mitochondriale, leur production suit la marche générale « d'extra intus » du processus élaborateur. Cette même règle s'applique aux granulations sidérophiles albuminoïdes et aux grains à coque en rapport probable avec la sécrétion biliaire.

bilan, nous avons essayé de les grouper pour établir entre eux un lien autre que l'ordre chronologique, ceci dans le but de faciliter l'exposé des résultats obtenus et d'épargner au lecteur une revue fastidieuse de noms, de dates et de faits décousus. Ce résultat n'a pu être atteint à cause de la multiplicité et de l'intrication des recherches effectuées. Force a donc été d'en revenir à l'exposé chronologique. Cet exposé sera rapide : nous nous réservons d'insister ultérieurement sur les points qui semblent mériter une attention particulière.

Parmi les travaux les plus anciens, il convient de citer ceux de **Pavy** (1858), **Wyfs** (1866) **Neumann** (1869) et **Mayer** (1872). **Asp** (1873) publie la première étude expérimentale intéressante. Il recherche si la structure histologique de la cellule hépatique est en relation avec les différentes périodes de la digestion. Dans ce but, après avoir fait jeûner des Lapins pendant soixante heures, **Asp** prélève un fragment de foie par une boutonnière dans la ligne blanche. Les animaux sont ensuite abondamment nourris pendant plusieurs jours avant d'être sacrifiés par saignée. Les cellules hépatiques des animaux inanitiés sont remplies de granulations : tandis que, après alimentation, elles sont dépourvues de grains intracytoplasmiques. **Kayser** (1879), élève de **Heidenhain**, étudie l'influence de l'alimentation et du jeûne sur la cellule hépatique du Chien. Après trente-six heures de jeûne, les cellules sont troubles et remplies de fines granulations, leur noyau n'apparaît pas nettement; douze heures après un repas copieux, elles présentent tantôt un réticulum fin et opaque, tantôt des granulations en forme de bâtonnets qui résultent de la destruction du réticulum. Le glycogène se présente sous forme de granulations et de masses irrégulières, le noyau est visible. **Heidenhain** (1880) confirme les travaux de **Kayser**. **Langley** (1882) étudie d'abord la cellule hépatique en général chez la Grenouille, le Léopard, le Poisson et la Taupe. Il décrit ensuite les variations observées chez la Grenouille aux différentes saisons; en été la cellule hépatique renferme de nombreux corpuscules, mais le glycogène est peu abondant; pendant l'hiver les corpuscules diminuent, se concentrent au niveau de la partie interne de la cellule, tandis que la partie périphérique, d'aspect clair, est remplie de glycogène. Chez la Taupe à jeun,

Langley décrit un réticulum à mailles régulières, contenant une substance hyaline semée de granulations, sans glycogène. Six à huit heures après le repas, les granulations ont disparu, les mailles du réticulum se sont élargies et contiennent du glycogène. Les granulations sont en rapport avec la formation de la bile; leur apparition est concomitante de la disparition du glycogène; ce sont néanmoins deux processus distincts et indépendants l'un de l'autre.

Afanasieff (1883) nourrit des Chiens avec de la fibrine, des pommes de terre et du sucre, puis compare l'image histologique de leur foie avec celle du foie d'animaux affamés. Après soixante-douze heures de jeûne les cellules sont plus petites (5 à 15 μ . de longueur, 6 à 12 μ . de largeur) anguleuses, constituées par un fin réseau dont les mailles sont remplies de granulations albuminoïdes; leur noyau est petit. Il y a disparition du glycogène et perte d'une certaine quantité d'eau. L'ingestion de fibrine fait augmenter le volume des capillaires, les cellules sont plus grandes, les mailles du réticulum plus larges, les granulations protéiques plus nombreuses, les noyaux sont agrandis. Après nourriture aux pommes de terre et au sucre, les cellules arrondies et de très grandes dimensions (20 à 40 μ . pour le plus grand diamètre, 17 à 30 μ . pour le plus petit diamètre) compriment les capillaires sanguins. Les mailles du réticulum contiennent de grosses granulations de glycogène qui remplacent les grains albuminoïdes. Par la section des nerfs et l'intoxication par le toluylène-diamine, **Afanasieff** réalise l'accroissement de la sécrétion biliaire, caractérisée par l'augmentation de granulations jaunes, qui existent normalement dans la cellule hépatique.

Stolnikow, **Ellenberger**, **Baum** (1887) confirment les travaux d'**Afanasieff**. **Alice Léonard** (1887) décrit la cellule hépatique de *Rana temporaria* aux différentes saisons et constate de grosses différences : de juillet à novembre, période de réserve, la cellule augmente de dimensions; de décembre à juin, la cellule est petite et fortement granuleuse. **Lahousse** (1887) expérimente sur la Grenouille, le Lapin et le Pigeon. A jeun, le réticulum cellulaire est formé de mailles irrégulières, partant du noyau et se dirigeant en tous sens, mais principalement dans la direction des canali-

cules biliaires. Le paraplasma renferme des granulations protéiques qui, en particulier chez la Taupe, envahissent la totalité du cytoplasma. Après cinq heures de digestion les capillaires sont distendus, les cellules augmentées de volume et les granulations paraplasmatiques sont tassées contre l'exoplasma. Vers la douzième heure les cellules se remplissent de masses irrégulières de glycogène et de granulations graisseuses. Les unes et les autres se constituent aux dépens du suc hyalin paraplasmatique. Après la douzième heure, les capillaires reprennent leur diamètre normal, le volume des cellules diminue. Les granulations paraplasmatiques ont disparu; **Lahousse** croit qu'elles contribuent à la formation de la bile.

Moszeik (1888) expérimente sur un grand nombre d'animaux qu'il nourrit différemment et qu'il sacrifie à différents stades de la digestion. Les albuminoïdes ne modifient pas le glycogène; les hydrates de carbone augmentent les dimensions des cellules et leur charge glycogénique; l'association des albuminoïdes et des hydrates de carbone donne le maximum de réserve glycogénique. Chez les animaux affamés la cellule est petite, ne contient pas de glycogène, mais possède un protoplasma très granuleux.

Raum (1892) constatant l'existence de vacuoles de différentes tailles dans le cytoplasma et le noyau de la cellule hépatique du Chien, regarde cette vacuolisation comme l'expression d'une imbibition hydropique.

Altmann (1890-1894) décrit l'évolution saisonnière des granula de la cellule hépatique chez la Grenouille. En novembre, le cytoplasma est rempli de granula rouges, avec quelques « Ringkörper » à la périphérie. En décembre, les granulations sont encore plus nombreuses, mais les « Ringkörper » se sont transformés en vacuoles graisseuses, noircies par l'acide osmique sur toute leur surface. En janvier la graisse commence à disparaître. La cellule chez la Grenouille de printemps et d'été apparaît petite et finement granuleuse. Ce même élément devient plus volumineux et plus clair en automne et en hiver, sous l'influence du glycogène et de la graisse qu'il contient.

Pour **Kuljabko** (1897) la cellule hépatique change d'aspect pen-

dant son fonctionnement. Le matériel apporté par la circulation est d'abord *reçu*, puis *modifié* physiquement et chimiquement, ensuite *accumulé*, enfin *expulsé*.

Lukianow (1897), qui étudie l'influence de l'alimentation sur le foie de la Souris blanche, trouve que cette influence se manifeste non seulement sur le cytoplasma, mais aussi sur le noyau dont les dimensions sont maxima avec la nourriture à l'avoine et minima chez les animaux au jeûne absolu. Cet auteur signale qu'il n'y a aucun rapport fixe entre le diamètre du noyau et le diamètre du corps cellulaire. **Manassein**, cité par **Lukianow**, a mesuré les cellules du foie chez le Lapin à jeûn, et fixé à $8 \mu 9$ la moyenne du plus grand diamètre.

Browicz (1897) a observé des globules rouges dans l'intérieur du cytoplasma et du noyau. Ces éléments tantôt ronds, tantôt anguleux, sont beaucoup plus nombreux au cours du processus digestif que pendant le jeûne. Leur décomposition aboutirait à la formation de la bile.

Schmaus et Albrecht (1899) étudient la structure de la cellule hépatique chez la Souris à jeun, nourrie aux hydrates de carbone, à l'albumine, enfin aux hydrates de carbone et à l'albumine, en faisant varier les fixateurs (liquide de Hermann, liquide de Müller formolé). L'image de la cellule varie suivant les cas. Ces auteurs pensent qu'il faut considérer les parties constituantes de la cellule comme liquides.

Morpurgo (1899) voit les cellules alimentées présenter un aspect plus clair et des contours plus nets. Il signale la dilatation des capillaires.

Sjöbring (1900) décrit les changements fonctionnels de la cellule hépatique et constate des variations corrélatives de structure dont il donne des figures très suggestives.

Arapow (1901) étudie l'influence des différents régimes (avoine, blanc d'œuf, graisse, sucre et peptone) et de l'inanition sur le doublement des noyaux dans la cellule hépatique. Il constate une faible proportion de noyaux doubles dans les cellules des animaux à jeun, nourris à la graisse et au sucre. Le nombre des cellules binucléées est au contraire considérable après nourriture par le blanc d'œuf et la peptone. Il signale aussi des variations consi-

dérables du diamètre des corps cellulaires, sans pouvoir établir de relation avec les variations nucléaires.

Arnold (1901) étudie le foie du Chien et le foie de l'Homme et constate des variations structurales provoquées par les différents fixateurs employés ¹.

Fischera (1904), après extirpation du pancréas et du plexus cœliaque, voit des images qui ressemblent à celles décrites par **Kayser** et **Heidenhain** dans le foie à jeun.

Carlier (1905), après étude du foie du Rat blanc, arrive à ce résultat que la sécrétion est un phénomène nucléaire autant que cytoplasmique. Le noyau jouerait un rôle essentiel en abandonnant au cytoplasma une partie de sa chromatine. Celle-ci serait transformée en prézymogène et en zymogène. Cette conception est à rapprocher de celle de **Browicz** (1905); pour cet auteur le rôle sécrétoire du noyau est d'autant plus important qu'il existe dans son intérieur un double système de canaux, dont les uns communiquent avec les capillaires sanguins, les autres avec les canalicules biliaires. Le noyau édifie les produits biliaires aux dépens des éléments du sang.

Ramond (1906) voit que, après ingestion de beurre, les cellules hépatiques sont remplies de vésicules graisseuses ou de granulations graisseuses fines.

Gilbert et Jomier à la suite de recherches échelonnées de 1904 à 1909 publient une série de travaux relatifs : 1^o à l'étude du foie digestif; 2^o à l'étude du foie inanitié. Les premières recherches sont résumées dans la thèse inaugurale de **Jomier** parue en 1905. Il conclut que la graisse d'ingestion apparaît dans le foie entre la cinquième et septième heure chez le Chien; entre la septième et la neuvième chez le Lapin. Elle peut n'en disparaître que très lentement et y manifester sa présence cinq jours encore après l'absorption d'une quantité minime. Le régime du pain et des légumes,

1. En ce point de notre revue chronologique, nous croyons devoir signaler les recherches physiologiques de Mlle **Deflandre** (thèse de Sciences, Paris, 1902) en soulignant en particulier les passages relatifs à l'apparition de la graisse dans le foie après l'ingestion, — dixième heure, — et à l'influence du régime alimentaire sur la surcharge du foie en graisse. Il n'est pas nécessaire que ce régime soit riche en graisse (alimentation de la Grenouille au sirop de sucre). Cet auteur a également montré que les graisses d'origine animale provoquent plus facilement la surcharge graisseuse de la cellule hépatique que les graisses végétales.

le régime mixte (viande, légume) donnent très peu de graisse. La viande sans graisse donne une richesse adipeuse moyenne. Avec le lait et ses dérivés, le foie est tantôt grasseux au maximum, tantôt comparable aux foies les moins gras.

« Le jeûne absolu ne dégarnit pas le foie de sa graisse », celle-ci peut même augmenter pendant les huit premiers jours, elle provient dans ce cas des réserves de l'économie. La quantité de graisse présentée par le foie n'est pas proportionnelle à la durée du jeûne.

Relativement au glycogène, **Jomier** constate que « contrairement à la règle classique, la majorité de ses Chiens, inanitiés au plus huit jours et demi, ne présentent plus trace de glycogène hépatique ». Le glycogène est peu abondant dans le régime gras, plus abondant avec la viande et la lactalbumine, et le régime mixte. Le maximum est atteint avec le régime du pain et des légumes avec ou sans sucre. Le glycogène apparaît entre la première et la deuxième heure qui suit l'ingestion du sucre. Au bout de vingt-quatre heures il n'existe plus trace du sucre absorbé. **Jomier** souligne la rapidité d'évolution du glycogène qui s'oppose à la lenteur d'évolution de la graisse de cet organe.

Ces mêmes auteurs publient, en 1906, un mémoire relatif à l'étude histologique du foie pendant l'inanition. Sur des Chiens et des Lapins maintenus au jeûne absolu, sans eau, pendant un temps variable de vingt-cinq heures à dix jours, ils rencontrent : « deux sortes de cellules comme dans le foie normal, les unes plus grandes avec aspect clair; les autres plus petites et moins nombreuses sont sombres ».

Les cellules claires, arrondies ont une structure identique à celle qu'on rencontre chez les animaux normaux; leurs dimensions sont moindres que chez les témoins nourris, mais cette diminution n'atteint pas la proportion de 1 à 4 donnée par **Afanasieff**. Le noyau est « d'aspect vésiculeux et présente sur un fond incolore, indépendamment des nucléoles safranophiles, un réseau filamenteux et granuleux violet ». Leur protoplasma présente un réticulum dont les mailles ne se montrent plus denses en aucun point, contrairement à ce qu'avaient observé **Kuppfer** et **Lahousse**. Les noyaux sont peut-être plus petits que dans les conditions ordinaires.

Les cellules sombres existent dans le foie inanitié un peu plus

nombreuses qu'à l'état normal; plus petites que les cellules claires, elles ont une forme variable, souvent étoilée. Leur protoplasma est homogène; leur noyau flétri prend uniformément les colorants. **Gilbert et Jomier** pensent, sans conclure d'une façon ferme, que ce sont là des éléments vidés de leurs substances de réserve¹.

Cellules claires et cellules sombres sont réunies par une série d'intermédiaires et contiennent des gouttelettes graisseuses.

Il existe, chez les **Lapins** inanitiés, des *cellules vacuolaires* dont les noyaux sont normaux ou doublés de volume. Il s'agit vraisemblablement d'éléments altérés par le jeûne. Les vacuoles sont attribuées par les auteurs à la présence de graisses labiles.

En résumé, pour **Gilbert et Jomier**, les modifications qu'entraîne l'inanition dans le foie, consistent, au degré le plus élevé, en une raréfaction spéciale du protoplasma des cellules claires, au degré le moins élevé, en une augmentation des cellules sombres et une diminution du volume des cellules claires. « Cet aspect n'est pas aussi différent de la normale que le feraient supposer les descriptions classiques de la cellule hépatique à l'état de jeûne. »

Poursuivant leur travail de contrôle des recherches antérieures, **Gilbert et Jomier** étudient l'année suivante (1907) la structure de la cellule hépatique aux différents temps de la digestion et dans les différents régimes. Leurs recherches portent seulement sur le protoplasma et le noyau à l'exclusion des enclaves. Après fixation au Flemming fort, mordantage dans l'alun de chrome et coloration par la fuschine acide, ils arrivent aux résultats suivants :

La cellule claire, élément prédominant, ne présente pas de modifications protoplasmiques dans les diverses conditions de régime ou aux divers stades de la digestion. A l'intérieur de l'exoplasma, il existe des granulations réunies par de très minces trabécules colorés par la fuschine. Il n'en existe pas en dehors du réticulum; il n'y a donc pas de granulations paraplasmiques comme le voulaient **Kayser et Lahousse**. Le nombre des grains est stationnaire, il ne varie même pas avec un régime albuminoïde. Ils ne se polarisent pas. **Gilbert et Jomier** n'ont constaté, à l'inverse de **Langley**,

1. Nous avons déjà signalé que bon nombre de cellules sombres, sinon la généralité, paraissent être des cellules en voie de dégénérescence.

aucune modification dans la largeur des mailles. Le noyau ne présente pas de variations essentielles de forme ni de grandeur.

Les cellules sombres ne varient ni en structure ni en nombre au cours de l'alimentation.

Les capillaires sanguins se présentent sous forme de fentes étroites, contrairement à ce que prétendait **Afanasieff** qui les voit distendus par le régime de fibrine et rétrécis par la pomme de terre et le sucre, contrairement encore à **Lahousse** qui les a vus dilatés à la cinquième heure de la digestion; leur aspect est invariable au cours de la digestion et avec les divers régimes.

Gilbert et Jomier concluent qu'il n'existe : « enclaves graisseuses et glycogéniques mises à part, aucune différence appréciable de la structure du foie en rapport avec les diverses phases de la digestion et les divers régimes ».

On ne saurait, à l'heure actuelle, partager entièrement l'avis de ces auteurs; le cytoplasma de la cellule hépatique est un ensemble cohérent dont on ne peut étudier une partie isolée, en écartant *a priori* tous les autres constituants. Les méthodes mitochondriales ont montré que la graisse, par exemple, est intimement liée au chondriome; son apparition étant accompagnée de modifications des chondriosomes, les deux phénomènes sont inséparables puisqu'il y a entre eux une relation de cause à effet. Parallèlement, le chondriome élabore d'autres produits; ces élaborations modifient également sa morphologie. On ne peut donc souscrire à cette partie des conclusions de **Gilbert et Jomier**.

Contrairement aux auteurs précédents, qui se refusent à admettre que la surcharge glycogénique modifie la structure cellulaire, **Léon Bernard et Laederich** (1908) concluent : « quand le glycogène disparaît, les cellules hépatiques diminuent de volume, condensent leur protoplasma qui perd ainsi l'aspect clair ».

P. Boehm (1908) étudie l'influence du jeûne et de l'alimentation par la graisse, le blanc d'œuf, les albumoses et les acides aminés. La structure de la cellule hépatique varie et prend dans chaque cas un aspect caractéristique. Il y a également des variations considérables des dimensions : minima dans le jeûne (17 μ , 7 pour le corps cellulaire : 7 μ , 2 pour le noyau), elles atteignent le maximum après l'absorption d'albumoses (31 μ , 5 et 39 μ , 9).

Policard (1909) applique la méthode de Regaud au foie de la Grenouille et montre que, à jeun, on ne trouve que des cellules à filaments, peu de grains; au contraire, chez les animaux en digestion presque toutes les cellules renferment des grains. Nos recherches personnelles concordent avec ces observations.

César Bianchi (1910) a étudié le foie des Souris blanches soumises à l'inanition. Les premières altérations caractérisées par la transformation granuleuse des cellules seraient sous la dépendance des troubles osmotiques. Plus tard, apparaissent des altérations nucléaires avec production de corps myéliniques dans le cytoplasma; ces modifications seraient de nature toxique et relèveraient de l'autolyse aseptique.

Segré (1910) opère sur des Lapins de la même portée, sacrifiés à différents intervalles et jusqu'à un mois après leur naissance. L'étude histologique du foie de ces animaux lui montre qu'avec le lait maternel les cellules hépatiques sont bourrées de granulations grasses, tandis que le régime herbacé diminue la réserve de graisse qui tend à disparaître chez les Lapins nourris au foin et au son.

Mayer, Rathery et Schaeffer (1910), après une alimentation forcée, voient le foie de l'Oie bourré de gouttelettes graisseuses entre lesquelles existent des travées protoplasmiques très fines et difficiles à voir. Dans ces travées on voit des granulations arrondies ou allongées, d'aspect identique à celles des cellules normales. L'inanition et l'alimentation par régimes variés (albumine, sucres, graisse neutre et lécithine) essayées sur un Lapin n'amènent aucune variation appréciable de l'aspect ou du nombre des mitochondries qui « semblent indépendantes de l'alimentation ».

Rathery et Terroine (1913) reprennent la question chez le Chien. Après avoir rappelé que, d'après leurs recherches antérieures, la teneur du foie en acides gras fixes et en cholestérine oscille peu autour d'une valeur constante, valeur qui semble largement indépendante des états nutritifs (inanition, alimentation), ils recherchent s'il existe un parallélisme entre les résultats de l'analyse chimique et de l'examen histologique. Chez l'animal normal, les mitochondries apparaissent sous forme de bâtonnets et de granulations un peu allongées. Elles ne présentent aucune modification par le jeûne, la digestion ou la suralimentation. Dans l'inanition prolongée, la

cellule hépatique est constituée par des granulations volumineuses, irrégulières, qui ne sont pas comparables aux mitochondries normales. Elles ont subi l'homogénéisation. La graisse osmio-réductrice est peu abondante chez les animaux normaux en digestion ou suralimentés. Au contraire, chez le Chien inanitié, la quantité de graisse histologiquement décelable est considérable; elle se présente sous forme de grosses masses ou de fines granulations difficilement distinguables des mitochondries homogénéisées.

Berg (1912-13-14 et 1920) étudie les structures fonctionnelles de la cellule hépatique chez *Salamandra maculata*. Chez les animaux récemment capturés on trouve du glycogène, de la graisse et aussi des albuminoïdes mis en réserve sous forme de gouttes homogènes facilement différenciables des albuminoïdes cellulaires, car leur constitution moléculaire est beaucoup plus simple. Chez les Salamandres à jeun, les « Homogenentropfen » ont disparu; on peut les faire reparaître par absorption de protéiques ou de produits de désintégration des protéiques. L'ingestion de graisses et d'hydrates de carbone reste sans effet à ce point de vue. Au cours du jeûne de courte durée les plastosomes ne diminuent pas de nombre, ils prennent seulement l'aspect de bâtonnets plus courts et plus épais. Le jeûne prolongé, en même temps qu'il diminue le nombre des plastosomes, provoque l'apparition de formes granuleuses.

§ II. — *Recherches personnelles.*

Nos recherches personnelles ont porté sur deux points principaux :

1^o L'étude de la cellule hépatique au cours des alimentations diverses.

2^o L'étude de la cellule hépatique aux différents stades de la digestion et pendant le jeûne de courte durée.

A. — LA CELLULE HÉPATIQUE APRÈS APPLICATION DE RÉGIMES EXCLUSIFS

Le but poursuivi dans cette première série de recherches est l'étude et la comparaison des variations morphologiques produites sur la cellule hépatique par une alimentation exclusivement com-

posée, soit de graisse (lard gras), soit d'hydrates de carbone (sucre de canne), soit d'albumine (blanc d'œuf cuit).

On doit ainsi, par l'exagération de chacun d'eux, arriver à dissocier les processus complexes dont la cellule hépatique est le siège dans le cas normal de l'alimentation mixte.

a) Protocole d'expérience.

Les animaux qui ont servi à nos trois catégories d'expériences étaient des adultes en excellent état, de même taille et approximativement de même poids. Dans chaque cas, les Souris ont d'abord été laissées à jeun pendant vingt-quatre heures, puis marquées, pesées et placées par séries dans des cages particulières; chaque série a reçu une nourriture spéciale exclusivement constituée, pour la série 1, par du lard gras, pour la série 2, par du sucre de canne, pour la série 3, par du blanc d'œuf cuit; une quatrième série témoin était nourrie alternativement au pain mouillé et à l'avoine¹. La durée des expériences fut de cinq jours pendant lesquels les animaux avaient toujours à leur disposition une nourriture abondante et fréquemment renouvelée. Cette dernière précaution est essentielle, car les Souris n'absorbent pas ce qu'elles ont souillé.

Au bout de ce laps de temps les animaux étaient sacrifiés par section du bulbe et le foie rapidement mis à découvert. Les pièces prélevées, de petite dimension, étaient immédiatement et systématiquement fixées et colorées suivant les techniques dont nous avons déjà donné la liste.

Dans chaque série, nous étudierons la cellule hépatique telle qu'elle nous est apparue avec chaque procédé d'étude; ces résultats seront ensuite synthétisés dans une description d'ensemble.

b) La cellule hépatique après nourriture au lard gras.

α. FAITS OBSERVÉS.

1. *Méthode de Regaud.* — Si l'on étudie les préparations à l'aide d'un faible grossissement (objectif 4, oculaire 2) on remarque que

1. Nous avons eu soin, en hiver, d'assurer à nos animaux une température constante aux environs de 18°.

certaines veines, dont on ne peut dire si elles sont portes ou centrolobulaires, sont entourées d'un parenchyme plus foncé que dans le reste de la préparation. Cette impression est confirmée par l'usage des grossissements plus forts (objectif 6) qui montre que les veines portes identifiées par leur canalicule biliaire sont plongées dans une nappe de cellules dont l'aspect est très clair; tandis qu'autour des veines sushépatiques existe un ou deux cercles cellulaires dont les éléments sont plus sidérophiles.

L'examen à l'immersion permet de répartir les cellules en trois catégories :

Les cellules périshépatiques sont de dimensions moyennes, 30 μ de longueur et 23 μ de largeur. Elles montrent un chondriome très fin, presque exclusivement filamenteux, uniformément réparti dans un cytoplasma homogène; le noyau arrondi contient des mottes chromatiques et un nucléole. C'est la « zone de repos permanent » dont les caractères sont identiques à ceux que nous avons déjà donnés.

Les cellules périportales, peu différentes des précédentes comme dimensions (32 μ et 23 μ), offrent un aspect tout à fait caractéristique; elles apparaissent bourrées de vésicules arrondies et claires presque tangentes les unes aux autres et ne laissant subsister entre elles que de très minces trabécules cytoplasmiques marquées par quelques rares chondriosomes. Le reste du cytoplasma se trouve repoussé et tassé contre le noyau et contre l'exoplasma.

Le noyau, souvent double, est arrondi avec mottes chromatiques et nucléoles. Il est fréquemment masqué par les vésicules. L'aspect général de la cellule rappelle les alvéoles d'un nid d'abeilles. Le nombre des vacuoles varie dans chaque cellule en raison inverse de leur taille; les plus petites mesurent 0 μ , 6, tandis que les plus volumineuses atteignent 5 μ .

Le chondriome, très peu abondant, est représenté par des mitochondries granuleuses avec quelques chondriocontes disséminés dans les travées intervésiculaires et dans les bandes cytoplasmiques périphériques et périnucléaires.

Une troisième catégorie de cellules, la plus nombreuse, est constituée par des éléments contenant à la fois des chondriosomes et des vési-

cules. Elles sont échelonnées dans l'intérieur du lobule entre les cellules péricusépatiques et les cellules périportales. Les vacuoles apparaissent dans le mésoplasma entre les deux bandes protoplasmiques périnucléaire et cytoplasmique. On rencontre en abondance variable des mitochondries et des chondriocontes¹.

Plus le nombre des vacuoles augmente, moins il y a de chondriosomes et inversement². Nous ne pouvons donc admettre avec **Mayer, Rathery et Schaeffer** que les régimes variés, et en particulier la graisse neutre, n'amènent aucune variation appréciable du nombre des mitochondries qui, pour ces savants « semblent indépendantes de l'alimentation ».

En résumé, la méthode de Regaud nous montre des cellules bourrées de vésicules claires, tangentes les unes aux autres et qui offrent un aspect caractéristique de l'alimentation imposée à l'animal (Pl. V).

2. *Méthode de Meves.* — *Coloration par le cristal-violet ou la fuschine.* — La fixation osmio-chromique nous éclaire sur la nature des formations vésiculeuses claires observées par la méthode de Regaud; on trouve des formations osmiophiles qui souvent se superposent exactement aux vésicules; ces granulations graisseuses colorées en gris foncé, sont cependant moins nombreuses que les vésicules. La raison de cette disproportion tient au fait suivant : les graisses de la cellule hépatique ne sont pas toutes également osmio-réductrices; la plupart sont labiles et solubles dans le xylol. Par la méthode à la fuschine acide, le chondriome se présente sous forme de grains et de filaments rouges qui repèrent les mailles des trabécules cytoplasmiques intervésiculaires.

On retrouve les trois catégories cellulaires décelées par la méthode de Regaud.

3. *Fixation au formol salé.* — *Coloration par le rouge écarlate et le Soudan III.* — Ce procédé confirme et complète les observa-

1. Nous avons pu étudier des chondriocontes élaborant des plastes sidérophiles et fuschinophiles et des plastes à coque. Cette constatation est intéressante et utile à souligner.

2. C'est là une règle générale qui constitue une preuve indirecte de l'élaboration de la graisse par le chondriome; de cette preuve indirecte nombre d'auteurs se sont contentés, en particulier à propos de l'origine des globules vitellins de l'œuf : **O. Van der Stricht, Lams, Van Durme, R. Van der Stricht, Bluntschli, Russo**, etc.

tions faites sur les préparations fixées par les mélanges osmio-chromiques. Ici, il y a superposition parfaite des formations soudanophiles et des vésicules claires. Les cellules occupant la périphérie du lobule apparaissent bourrées de graisse, les éléments plus centraux en sont moins abondamment pourvus. On rencontre des granulations uniformément colorées en rouge, d'autres ont une périphérie plus intensément teintée que leur centre; d'autres enfin ont l'aspect de croissants rouges entourant une sphère claire qui représente le plaste élaborateur. Ces aspects confirment ceux que nous avons décrits ailleurs.

Ici, comme avec les autres procédés, on ne constate aucune tendance à la polarisation de la graisse intracellulaire.

4. *Fixation au Bouin. — Coloration par l'hémalum-éosine.* — On rencontre d'abord des cellules d'aspect granuleux et qui se trouvent constamment autour des espaces péricushépatiques; leur protoplasma paraît constitué par de très fines granulations qui confluent en une masse d'aspect homogène. Ces éléments correspondent à ceux de la zone de repos dont le chondriome a été altéré par la fixation.

Les cellules à vacuoles se retrouvent, chondriome mis à part, avec les mêmes caractères que sur les préparations traitées par la méthode de Regaud; le cytoplasma apparaît constitué par de très fines trabécules qui entourent les vésicules rondes et blanches. Celles-ci ont été vidées de leur contenu graisseux par les alcools utilisés au cours des manipulations préparatoires.

Il y a tous les intermédiaires entre les cellules du type granuleux et les cellules entièrement vacuolaires. Ces types intermédiaires sont de beaucoup les plus nombreux; leur cytoplasma est constitué par des granulations coalescentes qu'entourent des vésicules plus ou moins nombreuses.

En somme, sur les pièces fixées au liquide de Bouin et colorées à l'hématéine-éosine, nous avons vu se confirmer les observations déjà faites avec d'autres méthodes.

5. *Fixation à l'alcool absolu. — Coloration par la solution iodo-iodurée.* — Ces procédés nous ont montré que le glycogène existe en

assez grande abondance même dans les éléments où l'accumulation de la graisse atteint son maximum. Cette constatation va un peu à l'encontre de la notion classique de l'antagonisme des graisses et du glycogène. Il y aurait là une question fort intéressante à étudier sur laquelle nous ne pouvons nous étendre, car elle dépasse le cadre de ce travail.

ξ'. MODE DE RÉPARTITION DE LA GRAISSE INTRACELLULAIRE. — (Voir Pl. IV, figure 2). — De cette étude il résulte que la graisse intracellulaire est uniformément répartie dans tout le cytoplasma et ne montre jamais aucune tendance à se localiser en tel ou tel point.

Cette constatation est en contradiction avec les observations antérieures faites par **Gilbert et Jomier** sur le Chien et le Lapin. Pour ces auteurs, la graisse de la cellule hépatique obéit constamment « à la loi de localisation suivante : dans les travées monocellulaires les granulations, lorsqu'elles sont assez nombreuses, occupent le grand axe de la cellule en une série ininterrompue; moins nombreuses elles se séparent en deux groupes massés contre les extrémités de cet axe; lorsque la cellule ne présente qu'une ou deux granulations graisseuses, celles-ci avoisinent l'un ou l'autre de ces deux points et n'occupent qu'exceptionnellement un autre point de l'axe médian. Aux endroits où la travée, par convergence des travées élémentaires, devient multicellulaire, la graisse aussitôt affecte une autre disposition; elle abandonne le grand axe de la cellule pour se porter le long d'un ou de deux bords de celle-ci; les côtés contigus des cellules voisines sont garnis eux aussi de granulations graisseuses... En résumé, les granulations graisseuses ne sont pas répandues au hasard sur toute l'aire de la cellule hépatique... Les zones où se cantonne la graisse cellulaire répondent exactement à la situation des capillaires biliaires. » La « loi » de **Jomier**, vraie sans doute pour la cellule hépatique du Lapin et du Chien, ne s'applique pas à la cellule hépatique de la Souris. L'examen de nombreuses préparations traitées par les méthodes spécifiques : acide osmique, formol salé-rouge écarlate, permet d'affirmer que, sur les objets étudiés par nous, les granulations graisseuses sont uniformément réparties dans l'aire cytoplasmique. Au niveau des capillaires biliaires intracellulaires, il n'y a ni plus

ni moins de graisse qu'ailleurs. Nous insistons sur le fait que cette répartition uniforme existe aussi nettement dans les éléments cellulaires peu riches en granulations osmiphiles et soudanophiles que dans les cellules qui en sont remplies. En toute circonstance la graisse est aussi abondante au niveau des faces vasculaires que des faces biliaires des cellules.

γ. MODE DE RÉPARTITION DE LA GRAISSE DANS LE LOBULE (Pl. IV, figure 1). — En ce qui concerne la répartition de la graisse dans le lobule, nos constatations se rapprochent davantage de celles faites par **Gilbert et Jomier** sur le Lapin, animal chez lequel « la graisse prédomine ou se trouve exclusivement à la périphérie du lobule ». Le déterminisme de ce phénomène, que ces auteurs n'avaient pu préciser, ressort clairement des recherches exposées au chapitre consacré à l'histo-physiologie du lobule hépatique. La graisse intracellulaire étant un produit d'élaboration mitochondriale, sa répartition topographique varie suivant les circonstances (moment de la digestion, jeûne), mais elle se montre toujours en quantité d'autant plus considérable qu'on se rapproche davantage des espaces portes et par conséquent de la périphérie du lobule, région où l'élaboration mitochondriale est toujours à un stade plus avancé qu'ailleurs.

δ. CONCLUSIONS. — En résumé, la cellule hépatique chez les Souris nourries au lard gras conserve ses dimensions normales, mais prend un aspect caractéristique. Elle apparaît bourrée de vésicules graisseuses, séparées les unes des autres par de minces travées cytoplasmiques dans l'intérieur desquelles se trouve le chondriome. Celui-ci est d'autant moins abondant que les granulations graisseuses sont plus nombreuses. Il n'y a pas de polarisation de la graisse intracellulaire.

On peut conclure que de véritables réserves de graisse peuvent être accumulées dans le foie¹, en dehors de toute circonstance pathologique, sous la seule influence d'une alimentation exclusivement constituée par des corps gras.

1. Cette accumulation ne se produit pas dans les conditions physiologiques ordinaires. **Pfeiffer** a démontré que, normalement, le foie ne contient que 11, 24 p. 100 de graisse contre 64,31 p. 100 dans le tissu conjonctif. Après intoxication, au contraire, le dépôt graisseux du foie peut devenir énorme (**Pfeiffer, Rosenfeld, Lebedeff**).

c) La cellule hépatique après nourriture au sucre de canne.

α. FAITS OBSERVÉS.

1. *Méthode de Regaud.* — Comme dans le cas précédent, un faible grossissement montre des plages sombres, centrées par des vaisseaux, qui apparaissent comme semées au hasard dans la masse plus claire du parenchyme. L'examen avec des objectifs plus forts montre que ces plages sombres représentent la zone de repos péricusculaire dont les cellules possèdent un chondriome filamenteux. La plus grande partie des lobules est, au contraire, constituée par des éléments très clairs.

L'examen à l'immersion permet d'observer les détails suivants :

Les cellules péricusculaires forment un cercle en général continu autour des veines sushépatiques. Leur grand diamètre mesure en moyenne 30 μ , leur petit diamètre 23 μ . Le cytoplasma est parsemé de plages claires, de contour irrégulier, de taille variable, limitées par des zones plus denses où l'on trouve un chondriome très abondant et très ténu, constitué par des chondriocones très allongés entourés de mitochondries granuleuses. Les noyaux ont une membrane nette avec un ou deux nucléoles très apparents et des mottes chromatiques collées contre la membrane. Leurs dimensions oscillent entre 10 et 12 μ . On retrouve l'aspect habituel de la zone de repos, sauf en ce qui concerne les plages claires.

Les espaces clairs sont constitués par des cellules dont le grand et le petit diamètre mesurent respectivement 35 et 26 μ , en moyenne. Les dimensions du noyau sont de 11 μ environ. Ces éléments sont donc plus grands que les cellules péricusculaires. Ils offrent de plus un aspect caractéristique de l'alimentation imposée à l'animal en expérience. Le corps cellulaire est occupé par de vastes plages claires qui paraissent au premier abord sans structure et sont seulement séparées les unes des autres par des travées cytoplasmiques partant de la zone périnucléaire pour rejoindre la bordure protoplasmique périphérique. Travées, endoplasma et exoplasma sont repérés par les chondriosomes qui y sont inclus et tassés les uns contre les autres. Le chondriome, dont les éléments

paraissent gonflés, est constitué par des mitochondries et de longs chondriocontes sinueux entremêlés avec des formes de passage. Des grains à coque et des plastes sidérophiles témoignent de l'activité élaboratrice des chondriosomes (Pl. VI).

Si l'on étudie des préparations dont le fond a été coloré par le Bordeaux ou l'orange G., on constate que les plages claires sont parcourues par un réseau dont les mailles très fines s'accrochent au cadre constitué par l'exoplasma, l'endoplasma et les travées cytoplasmiques. Ce réticulum est d'une ténuité extrême et les plus forts grossissements sont indispensables pour le déceler; il se montre constitué par de minces fibrilles colorées en rouge ou en jaune, diversement entrecroisées entre elles et limitant des espaces de taille variable, rigoureusement incolores (Pl. II, figure 7).

2. *Méthode de Meves. Coloration par le cristal-violet ou la fuschine acide.* — Cette fixation suivie de coloration par l'hématoxyline au fer, le cristal-violet, la fuschine, donnent les résultats suivants.

Les cellules péricusshépatiques possèdent un chondriome très fin et très abondant presque uniquement filamenteux. Comme autour des espaces portes, les corps cellulaires contiennent d'énormes vacuoles séparées par de très fines travées protoplasmiques au sein desquelles se rencontrent les chondriosomes.

Ces données sont strictement superposables à celles fournies par la méthode de Regaud; mais le fixateur osmio-chromique déce le présence de granulations graisseuses osmio-réductrices réparties dans les travées cytoplasmiques, à raison de une ou deux au maximum par travée. On rencontre parfois une ou deux granulations noires au sein des espaces clairs.

Entre ces deux catégories de cellules péricusshépatiques et péri-portales qui constituent des types extrêmes, on rencontre des éléments intermédiaires.

3. *Fixation au formol salé. Coloration par le rouge écarlate et le Soudan III.* — Ce procédé montre que les cellules péri-portales contiennent beaucoup de graisse, soit sous forme de granulations ovoïdes, dont la dimension peut atteindre 5 μ , soit sous forme de

grains beaucoup plus petits ($1\ \mu$). Les granulations graisseuses diminuent progressivement au fur et à mesure qu'on examine des éléments plus profondément situés dans l'intérieur du lobule. Les cellules péricusidées ne présentent pas traces de formations soudanophiles; ce n'est qu'à titre tout à fait exceptionnel que l'on y rencontre un ou deux grains excessivement ténus, de taille pratiquement inappréciable.

4. *Fixation au Bouin. Coloration par l'hémalum-éosine.* — Les cellules centro-lobulaires ont un protoplasma homogène et finement granuleux, avec quelques plages claires, tandis que les cellules périphériques paraissent distendues, ont un aspect clair et sont constituées par des plages géantes, séparées par des trabécules protoplasmiques, colorées en rose. On distingue dans l'aire des espaces clairs, un réseau alvéolaire très ténu, teinté en rose pâle.

5. *Fixation à l'alcool absolu. Coloration par la solution iodo-iodurée.* — Le glycogène se montre sous forme de nappes plus ou moins granuleuses occupant la majeure partie de l'aire cytoplasmique. Cette constitution granuleuse est due aux alcools employés pour la fixation; nous avons déjà eu l'occasion d'exposer notre façon de voir sur ce point. Il est donc inutile d'insister à nouveau.

De la concordance des résultats obtenus avec toutes les méthodes employées, on peut déduire que, après alimentation au sucre de canne, on rencontre dans les cellules hépatiques de la Souris de vastes plages blanches limitées par des travées cytoplasmiques et parcourues par un très fin réticulum prenant les colorants plasmatiques. Ces cellules paraissent distendues; elles ont des dimensions relativement considérables ($35\ \mu$ de longueur, $26\ \mu$ de largeur); les noyaux paraissent légèrement plus grands dans les cellules de la zone de repos.

3. SIGNIFICATION DES IMAGES OBSERVÉES.

Que contiennent ces éléments?

On a vu que l'acide osmique révèle parfois des granulations plus ou moins volumineuses situées au milieu des espaces clairs.

Faut-il admettre que les plages blanches représentent la place occupée *in vivo* par les granulations graisseuses, celles-ci s'étant ultérieurement rétractées sous l'influence du fixateur osmique? Cette hypothèse ne saurait être maintenue après les résultats par la coloration au Scharlach précédée d'une fixation au formol salé. Ce dernier mélange ne produit, en effet, que des rétractions minimales. Il y a d'autre part une disproportion énorme entre les dimensions des granulations graisseuses, qui ne dépassent pas 5 μ . et les dimensions des plages claires qui peuvent atteindre 20 μ .

On ne peut pas davantage songer à la présence d'albuminoïdes. Ceux-ci, en effet, existent toujours à l'état granuleux dans la cellule fixée; or, la caractéristique des plages claires est précisément de ne pas contenir de granulations sidérophiles.

Ce sont là des zones spéciales, différentes du protoplasma fondamental qui les limite et dont elles n'ont pas la structure. Le chondriome en est complètement exclu et se trouve relégué dans les trabécules cytoplasmiques. Il s'agit sans aucun doute de régions différenciées en vue d'une fonction particulière et très vraisemblablement occupées *in vivo* par le glycogène. Ce corps, autant qu'on en peut juger à l'heure actuelle, imprègne diffusément le cytoplasma. Cette imbibition provoque certainement des modifications du « support vivant », dont l'aspect que nous avons observé est sans doute l'expression morphologique.

Afanasieff a montré que l'alimentation hydrocarbonée produit une surcharge glycogénique considérable avec augmentation des dimensions cellulaires; les travaux de **Baum**, **Léonard**, **Lahousse** et **Cohn** n'ont fait que confirmer ses vues.

A l'heure actuelle, un fait paraît certain : l'existence de plages claires caractéristiques de la cellule hépatique des animaux nourris au sucre de canne. Ces espaces ne sont occupés ni par de la graisse, ni par des albuminoïdes; tout porte à croire qu'ils représentent l'aire intracellulaire où le glycogène se trouve accumulé *in vivo*.

Cet aspect clair est, dans le cas actuel, le résultat d'une expérimentation dont le but était d'arriver à l'exagération d'un processus normal : la mise en réserve du sucre sous forme de glycogène dans la cellule hépatique.

Dans les conditions normales la cellule hépatique n'est pas claire

comme l'ont prétendu **Gilbert et Jomier**. **Bernard et Laederich** semblent plus près de la vérité, quand ils considèrent que l'aspect clair est en rapport direct avec la charge glycogénique. Celle-ci, en effet, modifie la structure cellulaire, comme **Heidenhain**, **Afanasieff**, **Lahousse**, **Léonard** et **Moszeik** l'avaient déjà signalé.

γ. CONCLUSIONS.

En résumé, la cellule hépatique des Souris alimentées aux hydrates de carbone, offre un aspect clair très particulier dû à la présence de vastes espaces finement réticulés dans lesquels le glycogène était sans doute accumulé *in vivo*.

2° Les dimensions des cellules sont considérables, comme **Afanasieff**, **Moszeik** et d'autres auteurs l'ont signalé.

3° Le chondriome occupe les seules travées protoplasmiques; il élabore des grains sidérophiles, des grains à coque et de la graisse. Il n'existe aucun rapport morphologique entre le chondriome et le glycogène.

d) La cellule hépatique après nourriture au blanc d'œuf cuit.

α. FAITS OBSERVÉS.

1. *Méthode de Regaud*. — L'observation à un faible grossissement donne une image d'ensemble exactement inverse de celle fournie, dans les mêmes conditions, par les foies d'animaux alimentés au lard et au sucre de canne. Dans les deux cas précédents, en effet, les veines sushépatiques étaient cerclées par des cellules plus foncées que les éléments de la partie périphérique du lobule. Au contraire, après alimentation au blanc d'œuf cuit, le cercle périssushépatique est de beaucoup moins sidérophile que les cellules situées plus excentriquement, celles-ci étant d'autant plus intensément colorées qu'elles sont plus rapprochées des espaces portes.

Les objectifs puissants montrent que cette différence tient uniquement aux produits élaborés par les cellules périphériques qui sont constitués dans le cas actuel par des granulations très inten-

sément colorées par l'hématoxyline, au lieu d'être représentés par des vacuoles vidées de leur contenu graisseux, ou par des plages claires débarrassées du glycogène qui les imprégnait. Le parenchyme comme précédemment comprend trois catégories d'éléments.

Cellules périusshépatiques. — Les cellules qui constituent la zone de repos mesurent en moyenne 28 μ sur leur plus grand diamètre, 20 μ sur leur plus petit diamètre. Les chondriosomes filamenteux sont abondants et surtout remarquables par leur ténuité et la régularité de leur calibre. On rencontre peu de mitochondries granuleuses et pas d'inclusions. En somme, le cercle cellulaire qui entoure immédiatement la veine centro-lobulaire se retrouve dans tous les cas avec des caractères identiques; sa morphologie est invariable et s'il se montre tantôt plus clair, tantôt plus foncé que l'ensemble du lobule, ce n'est là qu'une apparence due au contraste provoqué par les cellules périphériques dont le contenu est tantôt très sidérophile, tantôt peu ou pas sidérophile suivant l'alimentation.

Cellules périportales. — Ces éléments ont des dimensions considérables, les moyennes sont de 42 μ de longueur et de 25 μ de largeur; certains atteignent 60 μ sur leur plus grand diamètre. Le cytoplasma des cellules qui environnent les espaces porto-biliaires est rempli de granulations arrondies, très fortement imprégnées d'hématoxyline et dont la taille oscille entre 1 et 2 μ . Ces formations intracellulaires offrent un aspect très caractéristique; c'est à l'accumulation et à la sidérophilie intense des plastes qu'est due la coloration très foncée de la zone périphérique du lobule; cette coloration, comme nous l'avons signalé, fait ressortir en clair la zone de repos périusshépatique.

Cellules intermédiaires. — Entre les cellules périusshépatiques et les cellules périportales se trouvent des cellules morphologiquement intermédiaires dont l'étude établit péremptoirement l'origine mitochondriale des plastes sidérophiles. Leur cytoplasma contient, en effet, tous les stades de passage caractéristiques du cycle sécrétoire du chondriome : les formes en massue, en gouttes d'eau,

les grains à queue abondent, constituant toute une série continue d'intermédiaires entre les chondriosomes au repos de la zone péri-sushépatique et les grains élaborés ou plastes de la zone périportale (voir Pl. VII).

Les préparations dont nous venons de donner la description sont les plus démonstratives que nous possédions de l'existence des territoires fonctionnellement et morphologiquement différents, qui existent dans le lobule hépatique.

2. *Méthode de Meves. Coloration par le cristal-violet ou la fuschine acide.* — Cette méthode confirme les données obtenues par la méthode précédente. Le chondriome des cellules entourant la veine centro-lobulaire est filamenteux. En dehors de cette zone on voit des formes de passage; enfin dans les cellules situées à la périphérie du lobule on ne voit plus que des plastes colorés en mauve, en rouge ou en noir, selon qu'il a été fait usage du cristal-violet, de la fuschine acide ou de l'hématoxyline.

Un résultat intéressant à signaler est fourni par les fixateurs osmio-chromiques : la plupart des cellules ne contiennent pas de graisse osmio-réductrice; dans celles qui en sont pourvues, les granulations sont très réduites comme nombre et comme dimensions.

* 3. *Fixation au formol salé. Coloration par le rouge écarlate ou le Soudan III.* — Ce procédé donne des résultats négatifs aux faibles grossissements. Seule l'immersion permet d'apercevoir de très fins granules, dont certains sont superposables à ceux observés après action de l'acide osmique.

4. *Fixation au Bouin. Coloration par l'hémalun-éosine*¹. — Avec cette technique, les cellules périportales apparaissent uniformément remplies de granulations arrondies qui se teintent plus électivement en rose que le protoplasma fondamental. Au niveau des éléments plus profondément situés dans le lobule, les granulations

1. Nous tenons à signaler la présence dans les coupes de cellules *diffusément*, mais très fortement éosinophiles; leur aspect étoilé est sans aucun doute attribuable à la pression exercée sur elles par les cellules voisines arrondies et turgescents. Leur noyau est aussi diffusément hémateophile, entouré d'une membrane nucléaire plissée et filétrie. Ce sont là des *éléments en voie de dégénérescence* que nous avons déjà signalés comme représentant certaines des cellules sombres de Gilbert et Jomier.

semblent surtout abondantes à la périphérie du corps cellulaire; cette disposition ménage un espace périnucléaire plus clair que le cytoplasma marginal. Enfin, autour des veines péricusshépatiques, on constate un aspect très finement grenu du protoplasma absolument différent des grosses granulations situées dans les cellules périphériques.

5. *Fixation à l'alcool absolu. Coloration par la solution iodo-iodurée.* — Cette méthode met en évidence une assez grande quantité de glycogène, à peu près uniformément réparti dans le lobule.

β. SIGNIFICATION DES IMAGES OBSERVÉES.

Les formations sidérophiles que nous venons de décrire sont des plastas albuminoïdes accumulés dans l'intérieur de la cellule hépatique qui les tient en réserve. Cette question ayant été longuement exposée ailleurs, il est inutile d'insister à nouveau ici.

γ. CONCLUSIONS.

Chez les Souris nourries au blanc d'œuf cuit, le parenchyme hépatique prend un aspect caractéristique. Les cellules, celles de la zone de repos exceptées, sont garnies de plastas d'origine mitochondriale qui se colorent très intensément par l'hématoxyline, la fuschine et le cristal-violet. Ces granulations représentent des albuminoïdes, différents de celles du cytoplasma, mis en réserve dans l'intérieur du corps cellulaire. Les cellules, avec ce genre d'alimentation, atteignent des dimensions maxima, comme P. Boehm l'a déjà signalé.

e. CONCLUSIONS D'ENSEMBLE

Comme on vient de s'en rendre compte, la cellule hépatique est un élément très plastique dont on peut modifier à volonté la morphologie. Dans nos expériences nous avons choisi les trois aliments types : graisse, hydrates de carbone et albuminoïdes. Leur usage exclusif, imposé aux animaux en expérience, se traduit dans chaque cas par une image absolument différente et chaque fois

rigoureusement caractéristique de l'aliment utilisé. Le lard gras provoque l'apparition d'abondantes vésicules graisseuses; le sucre de canne distend le corps protoplasmique et le transforme en vastes plages claires imbibées de glycogène; le blanc d'œuf cuit y accumule des granulations albuminoïdes.

Chacune de ces images n'est que l'exagération d'un processus qui existe normalement, mais que l'on décèle difficilement dans les conditions ordinaires, confondu qu'il est avec les nombreux processus concomitants dont la cellule hépatique est le siège.

On trouvera rassemblées dans les tableaux ci-contre quelques données numériques recueillies sur les cellules péri-sushépatiques et périportales au cours des différents régimes alimentaires.

Ces chiffres montrent les points suivants :

1^o La taille des cellules péri-sushépatiques est relativement peu

ALIMENTATION PAR LA GRAISSE.

CELLULES PÉRISUSHÉPATIQUES			CELLULES PÉRIPORTALES		
Corps.		Noyau.	Corps.		Noyau.
G. D.	P. D.		G. D.	P. D.	
30	21	13	31	22	10
30	24	12	24	24	11
35	22	11	30	18	12
35	24	12	28	24	12
30	24	12	24	21	9
30	22	12	30	24	9
30	24	12	48	28	14
30	22	11	24	18	12
30	24	12	48	18	14
30	22	11	36	24	12
30	18	13	40	24	15
30	24	12	36	24	12
30	24	12	28	24	12
34	24	13	30	18	10
30	30	12	36	24	10
28	18	12	36	28	12
38	30	14	34	22	12
36	30	12	30	22	12
30	18	10	30	24	12
28	24	11	36	20	10
30	30	12	30	24	10
30	24	12	30	30	10
24	20	12	30	24	11
24	18	10	36	30	12
30	24	12	30	24	10
Moyennes :			Moyennes :		
30,4	23,4	11,8	32,6	23,3	11,4

G. D. : grand diamètre. P. D. : petit diamètre. N. : noyau.

ALIMENTATION PAR LE SUCRE DE CANNE.

CELLULES PÉRISUSHÉPATIQUES			CELLULES PÉRIPORTALES		
Corps.		Noyau.	Corps.		Noyau.
G. D.	P. D.		G. P.	P. D.	
36	30	12	36	22	10
34	28	9	38	24	9
34	24	11	48	30	13
24	24	10	36	24	12
30	24	9	30	24	12
24	20	10	36	20	14
40	18	12	30	24	10
36	24	9	30	30	12
30	24	9	42	36	12
28	24	10	36	24	12
30	24	9	34	26	10
24	24	9	30	24	10
27	22	10	26	18	9
30	24	11	36	30	12
30	20	9	30	30	12
30	24	10	36	30	10
34	24	10	36	28	12
24	18	10	36	30	12
40	24	10	30	18	11
30	22	10	36	24	9
30	18	10	42	30	12
30	24	10	36	22	11
30	24	11	30	30	12
31	18	10	30	28	12
30	18	11	30	24	12
30,3	Moyennes : 22,7	10	34,4	Moyennes : 26	11,2

G. D. : grand diamètre. P. D. : petit diamètre. N. : noyau

modifiée, elle est à peu près comparable avec tous les régimes. Les dimensions minima semblent obtenues avec les albuminoïdes.

2° Les cellules périportales subissent au contraire des variations considérables. Leurs dimensions sont :

Minima après nourriture au lard gras. GD = 32 μ 6 PD = 23 μ 3.
Moyennes après nourriture au sucre de canne . GD = 34 μ 4 PD = 26 μ .
Maxima après nourriture au blanc d'œuf . . . GD = 42 μ 1 PD = 24 μ 7.

3° Il est impossible d'établir un rapport entre la surface du noyau et la surface du corps cellulaire ¹.

4° L'alimentation semble peu influencer sur la taille des noyaux.

1. Loukianow (1897) et son élève Arapow (1901) sont arrivés à la même conclusion.

ALIMENTATION PAR LES ALBUMINOÏDES.

CELLULES PÉRISUSHÉPATIQUES			CELLULES PÉRIPORTALES		
Corps.		Noyau.	Corps.		Noyau.
G. D.	P. D.		G. D.	P. D.	
28	24	12	48	25	12
28	18	12	45	24	12
30	24	12	38	28	11
30	18	12	60	24	14
24	18	11	42	24	10
24	24	11	36	22	15
24	18	12	36	26	12
30	24	12	24	20	8
30	18	12	48	24	15
33	24	12	48	26	11
24	18	10	42	20	14
24	16	9	50	24	15
24	18	12	48	30	14
24	24	12	42	18	12
24	18	12	42	24	12
30	14	6	36	18	12
30	24	12	42	24	18
26	20	11	42	30	18
24	18	10	30	30	14
30	18	10	36	26	15
36	20	10	60	24	18
24	18	12	27	18	9
36	24	14	48	30	14
32	20	14	36	30	15
30	24	12	48	30	20
Moyennes :			Moyennes :		
27,5	20,1	11,3	42,1	24,7	13,6

1. P. D. : petit diamètre, G. D. : grand diamètre, N. : noyau.

B. — INFLUENCE DE LA DIGESTION ET DU JEUNE DE COURTE DURÉE SUR LA STRUCTURE DE LA CELLULE HÉPATIQUE

Il était nécessaire d'étudier l'influence, sur la cellule hépatique, de la digestion d'une part, d'un court jeûne d'autre part.

a) Protocole d'expérience.

Vingt-six Souris de même âge et approximativement de même poids ont été soumises pendant vingt-quatre heures à un jeûne absolu. Deux d'entre elles ont été sacrifiées au bout de ce laps de temps¹.

1. L'étude du foie de ces animaux sera faite dans le paragraphe consacré à la cellule hépatique observée après un jeûne de vingt-quatre heures.

Les 24 animaux restant ont reçu un repas constitué par du pain imbibé de lait et de l'avoine. Ils ont été ensuite sacrifiés deux à deux à différents intervalles jusqu'à épuisement de la série ¹.

b) La cellule hépatique une heure après le repas.
(Voir Planche VIII).

α. FAITS OBSERVÉS.

1. *Méthode de Regaud.* — Les préparations vues à de faibles grossissements offrent, suivant les points observés, deux aspects absolument dissemblables; il existe des zones claires et des zones plus foncées alternant entre elles plus ou moins régulièrement. Ces différences dépendent de la sidérophilie plus ou moins intense du chondriome des cellules. Cette sidérophilie est en rapport avec l'activité des chondriosomes, ceux-ci étant, suivant les lobules, à des stades fonctionnels différents.

Lobules faiblement sidérophiles.

Dans ces lobules la plupart des cellules possèdent des chondriosomes morphologiquement inactifs et offrent les caractères ordinaires de la zone de repos. Leur chondriome est constitué par des filaments très ténus, au milieu desquels on rencontre, en petit nombre, des mitochondries granuleuses dont la taille ne dépasse pas $0\ \mu$, 2. Il n'y a pas trace de grains ni d'élaboration mitochondriale.

Le cytoplasma fondamental est quelquefois homogène et régulièrement réparti dans toute l'aire cellulaire; mais il est le plus souvent condensé sous forme de trabécules limitant de larges espaces clairs et sans structure sur l'existence desquels il faut attirer l'attention. Les trabécules cytoplasmiques sont repérées par les chondriosomes qui y sont inclus. La majorité des cellules du lobule présente ces caractères.

La zone de repos est ici très étendue et comprend non seulement

1. Les animaux ont été pesés avant et après le repas, la quantité de nourriture absorbée par chacun d'eux a varié entre 2 et 3 grammes.

les cellules périssushépatiques, mais encore les cellules de la zone variable.

Seules, les cellules périportales, constituant ce que nous avons décrit sous le nom de zone de fonctionnement permanent, possèdent, en plus des chondriosomes filamenteux et granuleux, des chondriocontes renflés, des formes de passage et des plastes. Cette zone est, dans le cas particulier que nous étudions, très peu étendue.

Lobules fortement sidérophiles.

La disposition générale est ici fortement inversée. La zone de repos est réduite aux cellules immédiatement au contact de la veine sushépatique qui se présente avec les caractères que nous avons déjà indiqués. La zone variable est en fonctionnement. Les chondriosomes sont intensément teintés par l'hématoxyline, les chondriocontes sont devenus plus trapus et paraissent avoir gagné en épaisseur ce qu'ils ont perdu en longueur. Les formes de passage sont nombreuses. Les plastes définitivement constitués sont d'autant plus abondants qu'on étudie des cellules situées plus près de la périphérie du lobule et des espaces porto-biliaires. Néanmoins toutes les cellules contiennent encore un nombre assez considérable de chondriocontes non encore transformés en grains de sécrétion. Les cellules de la zone périportale possèdent des grains à coque et des grains pleins en abondance beaucoup plus considérable que partout ailleurs. Le protoplasma est toujours condensé en trabécules limitant des espaces clairs analogues à ceux déjà signalés. Les lobules sombres sont caractérisés par l'activité élaboratrice du chondriome de leurs cellules.

Il y a donc des lobules dans lesquels le chondriome cellulaire est au repos et d'autres lobules dans lesquels le chondriome fonctionne. Nous attirons l'attention sur ce fait que, au début du processus digestif, le chondriome cellulaire des divers lobules hépatiques n'entre pas en fonctionnement d'une façon simultanée. Certains lobules sont au repos absolu, tandis que d'autres sont déjà entrés en activité.

Indépendamment des processus mitochondriaux, il existe, dans les cellules de tous les lobules, un phénomène qui aboutit à la for-

mation dans leur intérieur de vastes plages claires refoulant le protoplasma et le transformant en trabécules, au sein desquelles se trouvent les chondriosomes, ceux-ci étant, suivant les cas, sidérophiles ou non.

Il existe donc dans la cellule hépatique *deux processus morphologiquement indépendants*, l'un mitochondrial, qui aboutit à la formation de diverses granulations sidérophiles, l'autre dont le résultat est l'apparition de plages claires et la trabéculation du protoplasma. De cette indépendance morphologique, on ne peut évidemment pas déduire la non-existence de corrélations fonctionnelles. Cette conclusion irait à l'encontre de toutes les conceptions actuelles, qui considèrent la cellule comme un tout dont chaque partie est intimement liée aux autres. Mais, dans le cas particulier, cette liaison n'apparaît pas morphologiquement.

LOBULES CLAIRS.

CELLULES PÉRISUSHÉPATIQUES				CELLULES PÉRIPORTALES			
G. D.	P. D.	N.	Cap.	G. D.	P. D.	N.	Cap.
30	24	9	2,40	30	24	12	4,20
30	30	9	4	33	24	12	3
48	16	12	3	36	18	12	3,20
33	24	12	2,50	36	30	13	3
30	24	10	3,50	40	24	9	3,50
24	24	10	4	30	24	12	3
24	24	10	3	24	20	10	3
26	24	12	4,20	30	18	10	3,50
30	18	12	4,20	30	28	13	4,20
30	24	12	2,40	30	22	12	3,50
Moyennes :				Moyennes :			
30,5	23,2	10,8	3,32	31,9	23,2	11,6	3,41

LOBULES FONCÉS.

CELLULES PÉRISUSHÉPATIQUES				CELLULES PÉRIPORTALES			
G. D.	P. D.	N.	Cap.	G. D.	P. D.	N.	Cap.
36	30	11	6	38	20	9	5
30	30	9	6	30	18	12	4
30	15	10	10	30	20	10	6
28	24	7	8	30	24	9	6
42	24	10	8	30	22	12	10
30	24	10	4	28	15	8	8
42	16	12	8	30	20	9	10
36	24	12	6	36	26	10	9
42	32	12	6	42	24	13	7
42	18	13	7	35	24	12	8
Moyennes :				Moyennes :			
35,8	23,7	10,6	6,9	32,9	21,3	10,4	7,3

G. D. : grand diamètre. P. D. : petit diamètre. N. : noyau. Cap. : capillaire.

Les chiffres du tableau ont été relevés sur différentes préparations fixées par le Regaud et colorées ensuite à l'hématoxyline-éosine. Chacun représente la moyenne de cinq mensurations. Il convient, bien entendu, de ne leur attribuer qu'une valeur assez relative; cette réserve faite, il nous a paru au moins utile de donner ces documents numériques; ils permettent de se rendre compte, par comparaison, de certaines variations intéressantes.

Il semble qu'on n'en peut rien déduire concernant les rapports du noyau et du protoplasma, rapports qu'il paraît impossible de déterminer dans la cellule hépatique. On rencontre des éléments dont le plus grand et le plus petit diamètre mesurent respectivement 48 et 16 μ ; le diamètre moyen du noyau est égal à 12 μ . Tout à côté, on voit d'autres cellules arrondies dont les diamètres sont de 24 μ , tandis que les dimensions du noyau sont encore de 12 μ . Les exemples de ce genre pourraient être multipliés indéfiniment. On peut, il est vrai, prétendre que certains noyaux fusiformes ont été coupés au niveau d'un de leurs pôles. Les coupes en séries devraient alors nous renseigner sur ce point. On n'en retire aucun renseignement nouveau.

Nous concluons donc, pour n'y plus revenir, qu'il existe certainement un rapport entre le noyau et le cytoplasma de la cellule hépatique; mais, à l'heure actuelle, les faits manquent, ou sont impossibles à interpréter, sur lesquels on pourrait étayer une opinion.

Laissant de côté la question du rapport nucléo-cytoplasmique, nous retiendrons du tableau ci-contre les détails suivants.

1° Dans les lobules peu sidérophiles, à chondriosomes filamenteux, toutes les cellules sont à peu près d'égales dimensions, la lumière des capillaires est très étroite, souvent presque virtuelle, tant à proximité de la veine centro-lobulaire qu'à la périphérie du lobule.

2° Dans les lobules sidérophiles, contenant des granulations d'origine mitochondriale, les cellules ont augmenté de volume; les éléments périssushépatiques sont plus volumineux que les éléments périportaux; les capillaires ont un diamètre double de celui des capillaires des lobules au repos.

2. *Coloration au cristal-violet ou à la fuschine acide après fixation au liquide de Meves.* — La méthode de Meves confirme en tous

points les résultats obtenus par la méthode de Regaud. On rencontre des lobules à chondriome très ténu et morphologiquement au repos, à côté de lobules dans lesquels le chondriome est plus épais et élabore des plastes. La trabéculatation du cytoplasma limitant les espaces clairs est toujours nette.

Une notion nouvelle est donnée par cette méthode. On voit apparaître auprès des espaces portes quelques rares granulations osmio-réductrices dont la taille n'excède pas 3 μ ; plus avant dans l'intérieur du lobule les granulations graisseuses deviennent de plus en plus rares, de plus en plus petites et par conséquent de plus en plus difficiles à déceler. La zone de repos ne contient pas traces de grains graisseux. Les granulations graisseuses sont situées dans les trabécules protoplasmiques. Les grandes vacuoles claires ne contiennent pas de graisse.

3. *Coloration à l'hémalun-éosine, après fixation au Bouin.* — Par a coloration à l'hématéine-éosine, les lobules offrent tous un aspect identique. Ceci tient à ce que les teintes sombres ou claires observées avec les méthodes précédentes sont dues à la sidérophilie du chondriome qui n'apparaît pas ici. On retrouve un grand nombre de cellules, tant péricusépatiques que périportales, dont le cytoplasma est condensé en trabécules limitant des zones claires qui paraissent sans structure. Le protoplasma trabéculaire est granuleux.

4. *Coloration par le rouge écarlate après fixation au formol salé.* — Dans la majorité des lobules, les éléments, situés à proximité des espaces portes, sont garnis de granulations graisseuses qui constituent là un cercle rouge périportal, dont la densité diminue peu à peu à mesure qu'on s'enfonce dans la profondeur des lobules avoisinants.

Le contraste est frappant entre le nombre relativement considérable des granulations dévoilées par le rouge écarlate et la quantité très restreinte de graisse mise en évidence par l'acide osmique. **Altmann**, le premier, a mis en doute l'unité de réaction des graisses vis-à-vis de l'acide osmique. Ses expériences sur la glande de Harder du Lapin l'amènent à conclure (1894) que l'acide osmique est un réactif de l'acide oléique libre et de l'oléine, mais non des graisses

en général. **Unna**, **Starke**, **Handwerk**, **Mulon**, ont constaté, *in vitro* que « l'oléine seule donnait avec OsO_4 la couleur noire primitive, tandis que la palmitine et la stéarine ne donnaient au contraire aucune réaction ». — **Mulon**, **Bernard** et **Bigart** croient que les lécithines contenant des acides saturés réduisent peu l' OsO_4 . **Fauré-Fremiet**, **Mayer** et **Schaeffer** confirment cette façon de voir. Pour **Ciaccio** (1912) toutes les substances grasses contenant un acide gras non saturé réduisent l'acide osmique et prennent une teinte noire primaire; au contraire toutes les substances grasses contenant un acide saturé réduisent peu ou pas l'acide osmique et prennent une teinte bistre, qui devient noire après passage dans l'alcool; il y a réduction secondaire. Les premières ne se dissolvent pas dans le xylol, tandis que les autres sont dissoutes. La cellule hépatique contiendrait donc des graisses à acides saturés et des lipoides en quantité beaucoup plus considérable que les graisses à acide gras non saturé.

5. *Coloration par la solution iodo-iodurée, après fixation à l'alcool absolu*¹. — L'iodo-iodure montre très nettement du glycogène diversement réparti sur toute l'épaisseur de la coupe examinée; chaque lobule en possède. On ne retrouve donc pas ici l'alternance lobulaire signalée plus haut, à propos des chondriosomes, dans la méthode de Regaud et dans la méthode de Meves. Nous voyons là une preuve de l'indépendance morphologique du chondriome et du glycogène. Il importe ensuite de souligner la présence de cette matière de réserve, qui coïncide avec l'apparition des plages claires intertrabéculaires.

La répartition du glycogène varie selon que l'on considère la périphérie ou le centre de la coupe : cette différence tient uniquement au fixateur.

Dans les régions du milieu de la préparation, le glycogène est surtout net à la périphérie et au centre du lobule, autour des veines portes et autour des veines sushépatiques; les cellules occupant la partie moyenne des travées de Remak en contiennent moins

1. Dans cette partie de nos recherches, nous avons exclusivement utilisé pour la détection du glycogène l'étalement sur l'iodo-iodure. Cette méthode, signalée par **Gage**, est à notre avis la meilleure à tous égards.

ou en sont totalement dépourvues. On peut, vraisemblablement, trouver la raison de cette moindre abondance dans des phénomènes de glycolyse asphyxique, qui, avant que l'alcool fixateur ait pu pénétrer, surviennent plus rapidement au niveau des points où l'oxygène est le moins abondant, c'est-à-dire au niveau de la partie moyenne des travées uniquement bordées par d'étroits capillaires. Dans les régions de la périphérie des coupes, la répartition du glycogène est plus uniforme le long des travées de Remak.

Dans les cellules, le glycogène se présente sous la forme de très fines granulations agglomérées en mottes de contours diffus. Ces granulations ne semblent pas homogènes; leur centre paraît plus clair que la périphérie. D'autre part le glycogène se trouve le plus abondant au niveau de l'exoplasma; ailleurs les granulations semblent dispersées; on en rencontre néanmoins jusque contre la membrane nucléaire. Il n'y a pas de glycogène dans le noyau.

On observe fréquemment, et ce fait a déjà été signalé, des cellules où le glycogène est massé contre la membrane cellulaire du côté orienté, non vers la veine centro-lobulaire comme le pensait Barfurth, mais vers le centre de la préparation.

β. VUE D'ENSEMBLE.

En résumé, une heure après le début de la digestion, tous les lobules ne fonctionnent pas et ceux qui fonctionnent sont à des stades différents : il est bien entendu qu'il s'agit ici du fonctionnement mitochondrial.

Les capillaires sanguins, d'autre part, sont très étroits (maximum 4 μ) dans les lobules au repos; ils sont plus larges dans les lobules en activité, sans que toutefois leurs dimensions dépassent 7 μ .

Les dimensions cellulaires sont à peu près analogues dans les deux variétés de lobules.

La graisse est relativement abondante et s'étend sur une largeur assez grande autour de certains espaces portes. Quelques lobules paraissent en être complètement dépourvus.

Quelques grains à coque et quelques granulations sidérophiles existent autour des espaces de Kiernan.

La présence du glycogène est certaine.

c) La cellule hépatique deux heures et quart après le repas.

(Voir Planche VIII).

α. FAITS OBSERVÉS.

1. *Méthode de Regaud.* — Tous les lobules ont le même aspect; on ne peut plus différencier des lobules plus clairs et des lobules plus foncés. La sidérophilie est uniforme, sauf au niveau de la zone de repos qui, toujours conforme à la description donnée, se présente comme un halo clair autour des veines sushépatiques. Les éléments de la zone variable présentent des chondriosomes au repos entremêlés de mitochondries granuleuses et de chondriocontes en train d'élaborer des plastas. Ceux-ci sont d'autant plus abondants qu'on se rapproche davantage des espaces portes. Le chondriome des cellules périportales est presque entièrement, mais non encore complètement, transformé en plastas. On y rencontre à côté d'une majorité de grains sidérophiles et de grains à coque quelques rares chondriocontes dont le calibre est uniforme sur toute leur longueur. Les chondriosomes occupent les trabécules cytoplasmiques qui limitent entre elles des plages claires analogues à celles que nous avons déjà décrites au stade précédent.

CELLULES PÉRISUSHÉPATIQUES				CELLULES PÉRIPORTALES			
G. D.	P. D.	N.	Cap.	G. D.	P. D.	N.	Cap.
30	24	12	10	36	30	12	7
42	30	14	13	36	24	13	6
36	30	15	8	28	25	8	8
45	24	12	9	24	24	10	10
36	24	12	12	30	30	11	8
33	28	12	12	30	24	10	7
30	24	12	15	30	18	12	8
30	20	10	12	36	24	13	9
42	36	13	9	36	24	7	6
38	28	13	6	24	20	11	8
Moyennes :				Moyennes :			
36,2	26,8	12,5	10,6	31	24,3	10,7	7,7

G. D. : grand diamètre.

P. D. : petit diamètre.

N. : noyaux.

Cap. : capillaires.

L'élaboration des produits de la digestion a déjà commencé. En vertu des règles que nous avons établies plus haut, cette éla-

boration est particulièrement nette autour des veinules portes qui limitent le lobule à sa périphérie; un des faits essentiels de l'acte digestif au niveau du lobule hépatique se traduit par une pénétration de plus en plus profonde du processus sécrétoire mitochondrial dans l'intérieur du lobule.

Les mêmes réserves que celles faites précédemment s'imposent au sujet de la valeur de ces chiffres. On en peut néanmoins, par comparaison avec les lobules foncés observés au bout d'une heure, déduire les faits suivants.

1° La taille des cellules péricusshépatiques a augmenté, elles sont nettement plus volumineuses que les éléments périportaux.

2° Le diamètre des capillaires a presque doublé au niveau de la zone de repos et est resté à peu près stationnaire au niveau de la zone périportale.

2. *Coloration par le cristal-violet ou par la fuschine acide après fixation au liquide de Meves.* — Ces colorations confirment en tous points les résultats obtenus par la méthode de Regaud. Par ailleurs la graisse osmio-réductrice ne paraît pas, ici, plus abondante que dans le cas précédent; elle se montre avec une particulière netteté au niveau de la zone périportale. A ce niveau, en effet, les granulations graisseuses sont plus nombreuses et plus volumineuses qu'ailleurs.

3. *Coloration par l'hémalum-éosine après fixation au Bouin.* — Les cellules, tant dans la zone périportale que dans la zone péricusshépatique, sont constituées par de larges plages claires, limitées et séparées les unes des autres par des trabécules cytoplasmiques granuleuses. Ces plages paraissent sans structure.

4. *Coloration par le rouge écarlate après fixation au formol salé.* — Par comparaison avec le stade précédent, les granulations graisseuses sont de beaucoup moins abondantes et moins volumineuses autour des espaces portes; de plus, elles se montrent très irrégulièrement réparties dans l'intérieur du lobule, à côté d'espaces complètement dépourvus de graisse, on voit des mottes rouges groupées en îlots. Il y a manifestement moins de graisse que dans les foies d'animaux sacrifiés une heure après le repas.

5. *Coloration par l'iodo-iodure après fixation à l'alcool absolu.* —

L'iodo-iodure montre que le glycogène est particulièrement abondant à la périphérie de la coupe; ceci tient à la fixation et ne doit pas être considéré comme représentant la répartition topographique normale. A ce niveau le glycogène est aussi abondant autour des veines sushépatiques que des veines portes, il est uniformément réparti dans toute la longueur de la travée. Dans les parties profondes de la coupe, le glycogène est plus abondant autour des veines qu'au niveau de la partie moyenne de la travée hépatique; nous avons déjà indiqué la raison probable de cette disposition.

En se basant sur la seule intensité de la coloration, ce qui constitue un critère de valeur douteuse, le glycogène paraît nettement augmenté par rapport au stade précédent (une heure après le repas).

β. VUE D'ENSEMBLE.

En résumé, deux heures et quart après le début de la digestion, on constate les dispositions suivantes.

1° Tous les lobules sont uniformément sidérophiles, mais sont à des stades divers d'élaboration mitochondriale;

2° Toutes les cellules possèdent des plages claires limitées par des trabécules cytoplasmiques;

3° Les capillaires sanguins ont considérablement augmenté de volume; leur diamètre est maximum dans la zone périssushépatique (moyenne 10μ , 6), minimum autour des veines portes (moyenne 7μ , 7);

4° Les dimensions cellulaires suivent des variations parallèles aux dimensions des capillaires; elles sont maxima dans la zone périssushépatique, minima dans la zone périportale, intermédiaires dans la zone variable.

5° La graisse a diminué dans de fortes proportions; toujours plus abondante autour de l'espace porte, elle se montre irrégulièrement répartie dans l'intérieur des lobules, sous forme d'îlots isolés;

6° Les plastes, grains sidérophiles et grains à coque sont abondants autour des espaces portes; leur nombre est en raison inverse de celui des chondriosomes;

7° Le glycogène paraît augmenté; il est uniformément réparti dans les travées hépatiques bien fixées.

d) La cellule hépatique trois heures et demie après le repas.
(Voir Planche VIII).

α. FAITS OBSERVÉS.

1. *Méthode de Regaud.* — Les coupes sont uniformément sidérophiles sur toute leur largeur, exception faite de la zone de repos centro-lobulaire dont les chondriosomes sont plus faiblement teintés par l'hématoxyline, à cause de leur ténuité.

Toutes les cellules de la veine centro-lobulaire à la périphérie du lobule présentent de vastes plages claires, au sein desquelles on aperçoit parfois un fin réticulum, coloré en rose après coloration de fond par le rouge Bordeaux. Ces espaces sont limités par des travées protoplasmiques diversement orientées et contenant les chondriosomes.

Sur certaines préparations provenant d'un même animal, nous avons observé, autour des espaces portes, quelques éléments dont le cytoplasma, dépourvu de vacuoles claires, formait un fond homogène sur lequel le chondriome et les produits élaborés semblaient se détacher moins nettement qu'ailleurs. Il s'agit d'éléments soit en voie de dégénérescence, soit dépourvus de glycogène. Dans cette dernière alternative, il paraît difficile de fournir une explication sur la raison de l'absence, en ces points, de cette matière de réserve existant en abondance partout ailleurs. Étant donné que de semblables images sont rares et qu'on ne les rencontre point sur les préparations témoins, il semble que l'on soit en présence de cellules en voie de sénescence.

Les granulations sidérophiles et les grains à coque qui, au stade précédent, étaient cantonnés dans les éléments situés immédiatement au contact des espaces porto-biliaires, occupent *complètement plusieurs épaisseurs de cellules* autour de ces mêmes espaces. Le processus avance *d'extra intus* le long de la travée de Remak et l'on rencontre des plastes jusque dans les cellules qui sont au contact de la zone de repos. A ce niveau, le cytoplasma cellulaire contient encore quelques formes mitochondriales de passage. *Le stade de fonctionnement maximum est atteint.*

TABLEAU N° 3.

CELLULES PÉRISUSHÉPATIQUES				CELLULES PÉRIPORTALES			
G. D.	P. D.	N.	Cap.	G. D.	P. D.	N.	Cap.
42	18	10	10	32	24	8	10
30	28	10	12	36	18	10	14
30	18	10	14	36	24	12	12
30	22	14	12	36	24	9	9
42	24	12	10	32	30	12	7
36	30	12	10	30	20	12	10
42	24	13	6	30	24	10	12
42	24	14	10	36	20	9	10
36	24	12	8	28	26	10	12
36	36	10	12	36	20	10	8
Moyennes :				Moyennes :			
36,6	24,8	11,7	10,4	33,2	23	10,2	10,4

G. D. : grand diamètre.

P. D. : petit diamètre.

N. : noyau.

Cap. : capillaires.

Il ressort de ce tableau que :

1° la taille des cellules est restée approximativement ce qu'elle était une heure et quart plus tôt; elle est stationnaire, l'avantage restant aux cellules péricusépatiques;

2° le diamètre des capillaires, resté stationnaire au niveau de la zone de repos, a augmenté dans la zone périportale.

2. *Coloration par le cristal-violet ou par la fuschine acide après fixation au liquide de Meves.* — L'examen des pièces ainsi traitées confirme les résultats obtenus par la méthode de Regaud. Les plastes s'avancent assez profondément dans le lobule. Leur nombre est en raison inverse du nombre des formes de passage du chondriome. Près de la zone de repos les formes de passage sont encore assez abondantes; les grains de sécrétion existent seuls autour des veines portes.

L'acide osmique dévoile des granulations grasses dans les travées cytoplasmiques; il ne semble pas qu'il en existe en plus grande quantité qu'au stade précédent; la répartition lobulaire est identique à celle déjà indiquée.

3. *Coloration par l'hémalum-éosine après fixation au Bouin.* — On retrouve, sur certaines préparations colorées par l'hématéine-éosine, les cellules à protoplasma homogène dont nous avons signalé

l'existence dans les préparations traitées par la méthode de Regaud. Les mottes chromatiques nucléaires sont mal individualisées, sans que l'on puisse toutefois considérer les noyaux comme franchement pycnotiques; le protoplasma est uniformément éosinophile; il semble bien que ces éléments sont en train de dégénérer.

Dans la plupart des cellules, le cytoplasma cellulaire forme des travées délimitant de larges mailles qui encerclent des espaces clairs; l'orientation générale de ces trabécules est perpendiculaire à la surface des noyaux. Dans l'intérieur des plages, on voit, à l'aide de forts grossissements, un réticulum d'une minceur extrême teinté en rose. Cet aspect rappelle absolument celui observé dans le foie des Souris nourries exclusivement pendant plusieurs jours au sucre de canne. On y retrouve exactement les mêmes caractères : réticulum fondamental, refoulement, à la périphérie des plages claires, des travées protoplasmiques qui contiennent les chondriosomes et leurs produits d'élaboration. Ces plages ne renferment pas de graisse puisqu'on les rencontre dès le début de la digestion alors que les colorations au rouge écarlate et au Soudan donnent des résultats négatifs. Il ne peut non plus être question de la présence de granulations albuminoïdes qui existent seulement dans les travées cytoplasmiques. Il semble donc que l'on puisse affirmer que ces espaces clairs sont, *in vivo*, imbibés de glycogène.

4. Coloration par le rouge écarlate après fixation au formol salé.

— La graisse dessine autour des veinules portes des nappes rouges et condensées, dont la teinte s'estompe peu à peu vers leur périphérie, c'est-à-dire vers la zone centro-lobulaire. Ces nappes sont constituées par des granulations à contours le plus souvent arrondis, quelquefois irréguliers; leurs dimensions varient dans des proportions considérables, les plus volumineuses mesurant jusqu'à 6 μ , les plus petites ne dépassant pas 0 μ , 2.

Le nombre et la grosseur de ces formations diminuent au fur et à mesure qu'on se rapproche de la veine sushépatique; elles cessent d'exister au niveau des cellules qui avoisinent la zone de repos.

5. Coloration par la solution iodo-iodurée après fixation à l'alcool absolu.

— Les cellules péri-sushépatiques comme les cellules péri-

portales et les éléments intermédiaires des travées, possèdent du glycogène sous forme de mottes brun acajou, dont la couleur tranche sur le fond jaune clair de la préparation. La quantité de glycogène contenue dans les cellules, difficilement appréciable par l'iode, peut être indirectement évaluée par l'abondance et la taille des plages claires qui, au stade de la digestion que nous étudions, sont particulièrement abondantes.

β. VUE D'ENSEMBLE.

En résumé : trois heures et demie après le début de la digestion, on note les faits suivants.

- 1° Tous les lobules sont en plein fonctionnement;
- 2° Toutes les cellules possèdent de vastes plages claires limitées par des trabécules cytoplasmiques;
- 3° Les capillaires sanguins et les cellules ont approximativement conservé leurs dimensions antérieures;
- 4° La graisse a considérablement augmenté;
- 5° Les plastes, cantonnés dans les trabécules cytoplasmiques, pénètrent profondément dans l'intérieur du lobule et arrivent presque au contact de la veine sushépatique, dont ils ne sont séparés que par la zone de repos;
- 6° Le glycogène existe en abondance à en juger, sinon par l'intensité de la coloration par l'iode, tout au moins par les dimensions des plages claires qu'il imbibe.

e) La cellule hépatique quatre heures trois quarts après le repas.
(Voir Planche VIII).

α. FAITS OBSERVÉS.

1. *Méthode de Regaud.* — Dans tous les lobules, la sidérophilie est uniforme le long des trabécules protoplasmiques qui limitent ici des plages blanches analogues à celles déjà décrites. La taille des cellules est maxima.

Dans les cellules péricushépatiques, dont les diamètres moyens sont respectivement de 40 μ , 6 et 30 μ , 8 en moyenne, se trouvent de vastes plages blanches de proportions énormes (certaines attei-

gnent 20 μ de longueur sur 10 à 12 μ de largeur). Les chondriosomes surtout filamenteux et régulièrement calibrés, entremêlés de quelques mitochondries, occupent les trabécules; il n'y a pas trace de grains élaborés. Les capillaires sont largement dilatés.

Les cellules intermédiaires ont, au point de vue des trabécules et des plages claires, un aspect identique à celui offert par les cellules péri-sushépatiques; le chondriome offre un aspect assez analogue à celui qu'il présente au stade précédent : grains nombreux mêlés d'une quantité assez notable de filaments épais portant à une de leurs extrémités ou à leurs deux bouts des granulations pleines ou des grains à coques. *Les cellules périportales présentent un aspect particulier.* La comparaison avec les cellules homologues du stade précédent permet de reconnaître *qu'il y a régression* : aux grains sidérophiles arrondis font place de courts bâtonnets analogues à ceux décrits au stade observé une heure après le début de la digestion.

TABLEAU N° 4.

CELLULES PÉRISUSHÉPATIQUES				CELLULES PÉRIPORTALES			
G. D.	P. D.	N.	Cap.	G. D.	P. D.	N.	Cap.
42	30	12	12	30	30	10	6
54	22	15	8	30	22	12	8
36	30	12	10	36	30	12	4
30	30	12	8	36	30	10	6
36	33	12	10	42	30	12	6
42	42	13	10	36	24	12	7
36	24	10	12	48	34	13	7
48	36	15	6	36	24	13	12
48	39	12	13	30	24	12	8
34	22	10	8	42	24	11	7
Moyennes :				Moyennes :			
40,6	30,8	12,3	9,7	36,6	27,2	11,7	7,1

G. D. : grand diamètre.

P. D. : petit diamètre.

N. : noyau.

Cap. : capillaires.

Ces chiffres montrent que :

1° la taille des cellules s'est encore accrue, les cellules péri-sushépatiques demeurant les plus grandes;

2° le diamètre des capillaires a diminué tant au niveau de la zone péri-sushépatique que de la zone périportale.

2. *Coloration par le cristal-violet ou la fuschine acide après fixation par le liquide de Meves.* — Ce procédé d'études confirme les données obtenues par la méthode de Regaud sur l'existence des plages claires et la morphologie des chondriosomes. Elle montre de plus que les granulations graisseuses osmio-réductrices arrivent maintenant, sans y pénétrer, au contact immédiat de la zone de repos périssushépatique. En ces points les granulations sont, comme à l'ordinaire, de beaucoup moins abondantes et moins volumineuses qu'autour des espaces portes.

3. *Coloration par l'hémalum-éosine après fixation au Bouin.* — Les cellules colorées par l'hématéine-éosine renferment les énormes vacuoles claires limitées par les trabécules cytoplasmiques granuleuses dont, souvent déjà, nous avons eu l'occasion de parler.

4. *Coloration par le rouge écarlate après fixation au formol salé.* — Il existe des nappes compactes de graisse périportale dans lesquelles les granulations rouges sont presque au contact. Plus avant dans l'intérieur du lobule, les granulations diminuent en nombre et en volume, mais on en rencontre jusqu'au niveau des cellules périssushépatiques. Le maximum est atteint.

5. *Coloration par la solution iodurée après fixation à l'alcool absolu.* — Par l'iodo-iodure, on constate l'existence de mottes intensément colorées en brun acajou. Le glycogène paraît très abondant. Au niveau des parties bien fixées des préparations tous les éléments du lobule en contiennent également.

β. VUE D'ENSEMBLE.

En résumé, toutes les méthodes concordent pour montrer que quatre heures trois quarts après le début de la digestion, on peut constater les faits suivants :

- 1° Tous les lobules sont fortement sidérophiles;
- 2° Toutes les cellules possèdent d'énormes plages claires imbibées de glycogène;
- 3° Les dimensions des cellules atteignent des chiffres incon-

nus jusqu'ici; les capillaires sanguins commencent à diminuer de diamètre;

4° La graisse est nettement augmentée par rapport au stade précédemment étudié;

5° Des formes de passage réapparaissent autour des espaces portes. Elles sont l'indice de la régénération des chondriosomes élaborateurs;

6° Le glycogène paraît exister en grande abondance.

f) La cellule hépatique six heures après le repas.

(Voir Pl. VIII)

α. FAITS OBSERVÉS.

1° *Méthode de Regaud.* — L'aspect général des préparations n'a pas changé; la sidérophilie est égale dans tous les lobules, dont les éléments constitutifs contiennent encore des espaces clairs.

Les cellules de la zone de repos ont leur aspect normal; de longs chondriocontes grêles et quelques mitochondries granuleuses occupent les travées cytoplasmiques. Les plages blanches dont les dimensions sont considérablement réduites. Les régions périportale et intermédiaire montrent des espaces clairs, très réduits de taille par rapport à ceux du stade précédent; les cloisons protoplasmiques contiennent des grains à coque et des grains sidérophiles, mais une modification importante se produit : on voit apparaître de courts bâtonnets, rectilignes, trapus, de calibre uniforme sur toute leur longueur. Ces éléments intensément sidérophiles, répartis irrégulièrement dans les trabécules cytoplasmiques au milieu des granulations sécrétées, donnent à la cellule un aspect parqueté. Il s'agit là de chondriosomes dont l'allure générale est identique à celle offerte par le chondriome au moment où il se prépare à l'élaboration. La description en a été faite à propos des lobules fortement sidérophiles signalés dans les foies d'animaux sacrifiés une heure après la digestion. La présence de ces formations semble indiquer qu'après avoir atteint son point culminant, le processus élaborateur mitochondrial commence à régresser. On ne saisit que difficilement des formes de passage analogues à celles de la phase ascendante du cycle sécrétoire; sans doute cette régression est-elle très rapide.

Il convient de signaler la présence de cellules énormes, accumulées en paquets dans la région périphérique des lobules. En ces points, en effet, on rencontre, groupés par trois ou quatre, des éléments, fréquemment binucléés, dont les dimensions atteignent jusqu'à 60 μ de longueur et 36 μ de largeur; le diamètre moyen de chacun des noyaux égale 18 μ ; le protoplasma est tantôt homogène, tantôt trabéculaire avec plages claires. On ne peut que signaler la présence de ces éléments sans se prononcer sur leur signification. (Il n'en a pas été tenu compte dans le tableau 5).

TABLEAU N° 5.

CELLULES PÉRISUSHÉPATIQUES				CELLULES PÉRIPORTALES			
G. D.	P. D.	N.	Cap.	G. D.	P. D.	N.	Cap.
30	24	10	6	28	24	12	10
36	20	9	12	30	20	12	5
36	30	12	10	36	24	10	6
30	20	12	6	30	20	8	7
30	20	10	8	30	18	7	5
30	30	10	12	30	24	10	7
24	24	12	6	42	24	12	8
36	24	11	6	36	36	20	6
36	18	10	10	32	20	18	6
30	20	8	8	30	24	12	7
Moyennes :				Moyennes :			
31,8	23	10,4	8,4	32,4	23,4	12,1	6,7

G. D. : grand diamètre.

P. D. : petit diamètre.

N. : noyau.

Cap. : capillaires.

Ce tableau permet de conclure que :

- 1° la taille des cellules a considérablement baissé;
- 2° le diamètre des capillaires a encore diminué.

2. *Coloration par le cristal-violet ou la fuschine acide après fixation au liquide de Meves.* — Ce procédé de recherches confirme les constatations faites : les chondriosomes apparaissent sous la forme de courts bâtonnets trapus, mêlés à quelques grains de sécrétion.

La graisse est toujours plus abondante autour des veines portes, mais il semble que les cellules profondément situées soient moins riches en granulations osmio-réductrices qu'au stade précédent. Cette impression est particulièrement nette au niveau de certains lobules; la graisse commence à disparaître. Cette disparition débute-

t-elle par la partie interne de la zone variable ou par la zone péri-portale? Il est difficile de se prononcer. Il est probable néanmoins que cette disparition se fait parallèlement dans tous les éléments de la travée, mais elle est moins facilement observable au niveau des cellules périportales, très abondamment fournies en graisse, qu'au niveau des cellules avoisinant la zone de repos, où les granulations sont en général plus clairsemées.

3. *Coloration par l'hémalum-éosine après fixation par le Bouin.* — Il existe dans la majorité des cellules des espaces blancs, limités par des trabécules protoplasmiques, finement granuleuses, colorées en rose par l'éosine; quelques éléments ont un cytoplasme homogène. On retrouve les cellules de dimensions considérables signalées plus haut.

4. *Coloration par le rouge écarlate après fixation au formol salé.* — Les cellules de la zone périportale sont toujours garnies de granulations, le plus souvent arrondies, quelquefois irrégulières, qui forment là une nappe d'aspect continu. Dans l'intérieur du lobule les mottes rouges sont nettement moins nombreuses, et les très fines granulations rencontrées aux stades précédents dans les éléments extrêmes de la travée de Remak ont presque complètement disparu. Il est certain que la graisse intracellulaire est en voie de disparition.

5. *Coloration par la solution iodo-iodurée après fixation à l'alcool absolu.* — La teinte générale brun acajou a peut-être diminué d'intensité; néanmoins le glycogène existe encore en abondance, en particulier autour des veines, tant centro-lobulaires que périlobulaires. Il semble que les cellules de la zone de repos sont les plus abondamment pourvues. En ces points, on voit des mottes brunes dispersées sans polarisation dans le cytoplasma.

La partie moyenne des travées est beaucoup moins riche que les extrémités. Il est inutile d'insister sur ce fait d'observation courant, dont nous avons essayé, ailleurs, de donner une explication.

β. VUE D'ENSEMBLE.

En résumé, six heures après le début de la digestion, les faits suivants sont caractéristiques.

1° Tous les lobules sont également et intensément sidérophiles;

2° Les plages claires et intracellulaires existent, mais leur étendue a diminué;

3° Les dimensions des cellules et des capillaires sanguins ont nettement diminué par rapport au stade précédent;

4. La graisse toujours très nette à la périphérie des veines portes paraît, sur l'ensemble du lobule, être en voie de diminution;

5° On rencontre encore des plastes, mais on voit en abondance, des chondriocontes en courts bâtonnets dont la présence semble indiquer la régénération progressive des chondriosomes élaborateurs initiaux;

6° Le glycogène, dont la présence est plus marquée autour des veines, est peut-être, à n'en juger que par les dimensions réduites des plages intracellulaires qu'il imbibe, moins abondant.

g) La cellule hépatique huit heures après le repas.

(Voir Pl. VIII)

α. FAITS OBSERVÉS.

1. *Méthode de Regaud.* — Les lobules présentent une sidérophilie uniforme, sauf autour de la veine péricushépatique où elle est plus atténuée, comme d'ordinaire.

Les cellules, dans toutes les régions du lobule, possèdent des espaces clairs dont les dimensions sont encore inférieures à celles constatées au stade précédent; de loin en loin, on rencontre des éléments à protoplasma homogène.

Les cellules péricushépatiques se présentent avec leur chondriome filamenteux normal; à leur niveau les plages claires semblent plus étendues qu'ailleurs.

Au niveau des cellules périportales, on constate que les chondriosomes en courts bâtonnets trapus ont augmenté de nombre, tandis que les grains de sécrétion très rares, paraissent avoir diminué

d'autant. On retrouve à ce stade des formes de passage, grains à queue et formes en goutte d'eau. Il convient de souligner cette *reprise de l'élaboration*, qui suit la mise au repos progressive du chondriome. C'est là un phénomène morphologique fort intéressant qui marque sans doute le moment où le foie commence à fonctionner aux dépens des réserves de l'organisme.

Les cellules de la zone variable offrent les mêmes caractéristiques; les plastas à ce niveau sont plus nombreux que dans les éléments au contact des espaces porto-biliaires.

A la huitième heure la cellule hépatique est le siège de phénomènes complexes : elle possède :

- 1° quelques granulations élaborées pendant les heures précédentes, et non encore complètement utilisées;
- 2° des chondriocontes en courts bâtonnets;
- 3° des formes de passage.

Au fur et à mesure que les granulations diminuent, les chondriocontes trapus apparaissent progressivement, puis surviennent des formes de passage. Étant donné ce que nous savons du cycle sécrétoire du chondriome, il est certain que les formes en gouttes d'eau proviennent des chondriocontes, au fur et à mesure que ceux-ci sont régénérés.

En somme une *seconde élaboration commence* dans la cellule avant que les produits sécrétés par la première et provenant de l'alimentation aient complètement disparu.

TABLEAU N° 6.

CELLULES PÉRISUSHÉPATIQUES				CELLULES PÉRIPORTALES			
G. P.	P. D.	N.	Cap.	G. D.	P. D.	N.	Cap.
34	23	12	6	30	18	11	7
24	22	12	5	30	24	10	4
30	24	11	4	28	24	10	4
36	24	12	5	24	18	8	4
24	18	8	7	24	18	10	6
42	24	14	4	26	24	11	7
36	24	14	4	24	30	12	6
30	24	12	7	36	24	13	6
28	18	10	5	26	24	8	5
24	22	11	6	30	18	7	7
Moyennes :				Moyennes :			
30,8	23,2	11,6	5,3	27,8	22,7	10	5,6

G. D. : grand diamètre.

P. D. : petit diamètre.

N. : noyau.

Cap. : capillaires.

Ces moyennes indiquent que :

1° les cellules péricusshépatiques sont stationnaires comme dimensions, tandis que les cellules périportales ont diminué;

2° les capillaires sont réduits, en particulier dans la zone péricusshépatique.

2. *Coloration par le cristal-violet ou la fuschine acide après fixation au liquide de Meves.* — La zone de repos se montre toujours identique. Les cellules périportales contiennent des grains de sécrétion, des chondriocentes en courts bâtonnets et des formes de passage. Ces mêmes caractéristiques se retrouvent au niveau de la zone variable, avec cette différence que les grains sont en majorité. Les granulations graisseuses sont partout en voie de diminution progressive.

3. *Coloration par l'hémalum-éosine après fixation au Bouin.* — Les plages cellulaires sont étroites, elles semblent plus étendues dans les cellules voisines de la veine centro-lobulaire; parallèlement les trabécules cytoplasmiques gagnent en largeur, le protoplasma qui les constitue paraît finement granuleux.

4. *Coloration par le rouge écarlate après fixation au formol salé.* — La graisse existe encore en assez grande abondance autour de la zone périportale, mais elle n'est plus régulièrement répartie en une nappe circulaire continue autour de l'espace de Kiernan. Certaines cellules contiennent beaucoup de granulations rouges, d'autres en possèdent moins, d'autres enfin n'en ont plus aucune. Cette répartition est variable suivant les cas, et un examen d'ensemble de la préparation, à un faible grossissement, montre que quelques espaces périportaux sont beaucoup plus riches que d'autres en graisse.

Au niveau de la partie moyenne de la zone variable, on ne voit plus que quelques très fines granulations. Il n'y a pas de graisse péricusshépatique.

En somme la graisse est manifestement en voie de disparition progressive.

5. *Coloration par la solution iodo-iodurée après fixation à l'alcool absolu.* — Le glycogène existe toujours à la périphérie des veines

et se montre particulièrement abondant autour des veines sushépatiques; cette constatation a été vérifiée dans tous les cas où le vaisseau centro-lobulaire était nettement observable.

β. VUE D'ENSEMBLE.

En résumé, huit heures après le repas, on peut faire les observations suivantes :

- 1° Les lobules sont uniformément sidérophiles;
- 2° Les plages claires semblent avoir diminué de largeur. C'est dans les éléments de la zone de repos qu'elles sont les plus grandes;
- 3° Les dimensions des cellules, stationnaires autour de la veine sushépatique, ont diminué à la périphérie du lobule. Les dimensions des capillaires sont encore réduites;
- 4° La graisse, toujours plus abondante autour de l'espace de Kiernan, disparaît peu à peu; certains lobules en contiennent moins que d'autres;
- 5° Les grains de sécrétion diminuent; les chondriocentes en forme de courts bâtonnets augmentent; des formes de passage apparaissent dans la zone périportale. Une seconde élaboration commence;
- 6° Le glycogène est peut-être moins abondant qu'au stade précédent, à en juger par les dimensions encore réduites des plages claires. C'est autour des veines sushépatiques qu'il persiste avec le plus de netteté.

h) La cellule hépatique dix heures et demie après le repas.

(Voir Pl. VIII)

α. FAITS OBSERVÉS.

1. *Méthode de Regaud.* — La sidérophilie est uniforme, tous les lobules ont même aspect.

Les cellules de la zone de repos offrent toujours les mêmes chondriosomes filamenteux situés dans des trabécules limitant des plages claires assez étroites. Dans la zone périportale et dans la zone variable, la majeure partie des cellules contiennent des granulations sidérophiles et des grains à coque élaborés par le chondriome.

On voit encore quelques formes de passage, mais beaucoup plus rares qu'au stade précédent. En somme, l'élaboration, dont nous avons constaté le début huit heures et demie après le repas, paraît avoir donné son plein effet; les plastes sidérophiles et les plastes à coque en sont le résultat. Le protoplasma fondamental se présente encore sous forme de trabécules limitant des plages claires assez étroites.

TABLEAU N° 7.

CELLULES PÉRISUSHÉPATIQUES				CELLULES PÉRIPORTALES			
G. D.	P. D.	N.	Cap.	G. D.	P. D.	N.	Cap.
30	20	11	7	30	24	10	7
34	24	10	4	20	20	8	6
24	20	8	4	24	24	10	5
24	24	8	6	22	18	10	6
28	24	10	5	24	22	10	6
24	24	11	5	36	12	9	7
36	18	10	6	24	18	9	7
24	24	9	8	22	26	9	6
24	18		6	28	15	7	6
30	24	11	6	28	22	10	7
Moyennes :				Moyennes :			
27,7	22	9,7	5,7	25,8	20,1	9,2	6,3
G. D. : grand diamètre, P. D. : petit diamètre.				N. : noyau. Cap. : capillaire.			

De ces chiffres on peut déduire que :

- 1° Les cellules ont encore diminué de volume ;
- 2° Le diamètre des capillaires est resté à peu près stationnaire, peut-être a-t-il légèrement augmenté dans la zone périportale.

2. *Coloration par le cristal-violet ou par la fuschine acide après fixation par le liquide de Meves.* — L'examen des préparations traitées par cette méthode confirme les observations faites après application de la méthode de Regaud. Elle décèle de plus quelques granulations osmio-réductrices autour des espaces périportaux. La majorité des cellules n'en possède pas. La graisse n'existe que dans quelques rares éléments.

3. *Coloration par l'hémalun-éosine après fixation par le Bouin.* — Par ce procédé, on n'obtient aucun renseignement nouveau. Le protoplasma se présente sous forme de trabécules délimitant des espaces clairs relativement étroits, en comparaison de ceux observés au moment de la digestion.

4. *Coloration par le rouge écarlate après fixation au formol salé.* — Il n'y a plus de cercles périportaux. La graisse a presque complètement disparu. Certains lobules n'en contiennent plus trace; ailleurs on retrouve quelques rares cellules, toujours situées à proximité des espaces de Kiernan, contenant quelques granulations assez volumineuses essaimées dans le cytoplasma. En aucun cas, ces grains ne paraissent polarisés, ni vers les capillaires sanguins, ni vers les canalicules biliaires. Ils ne se trouvent pas en plus grand nombre à proximité de l'exoplasma qu'autour du noyau, ou sur telle ou telle face de la cellule.

Il est d'autre part absolument impossible de découvrir la moindre trace de granulation graisseuse dans les capillaires ou dans les cellules endothéliales, non plus que dans les canalicules biliaires. Or, la graisse a diminué considérablement. Ces deux faits obligent à penser que *les granulations graisseuses disparaissent sur place*, selon un mécanisme qui échappe complètement à l'étude morphologique. Il y a tout lieu de croire qu'elle est brûlée dans la cellule, puisqu'il est certain qu'elle n'est pas évacuée en nature hors de l'élément qui l'a formée. En effet, si ce passage avait lieu, on devrait pouvoir le constater dans ces coupes, particulièrement favorables à ce point de vue.

Il importe de signaler que certains lobules sont entièrement dépourvus de graisse.

En somme, la graisse a presque complètement disparu des cellules. On n'en retrouve trace ni dans les capillaires, ni dans les éléments endothéliaux. Il n'y a pas passage de graisse en nature hors de la cellule hépatique. Nous ne pouvons donc admettre les conclusions de **Gilbert et Jomier**.

5. *Coloration par la solution iodo-iodurée après fixation par l'alcool absolu.* — Le glycogène existe en assez grande quantité; il est surtout abondant autour des veines sushépatiques. On en rencontre également à la périphérie des veines portes, mais en moins grande quantité, semble-t-il. Il n'y a là du reste qu'une différence de degré, souvent difficile à apprécier. Un fait est constant, l'abondance plus grande du glycogène autour des veines.

β. VUE D'ENSEMBLE.

En résumé, dix heures et demie après le repas, on peut constater les faits ci-dessous :

- 1° Les lobules ont une sidérophilie uniforme;
- 2° Les plages claires se montrent peu modifiées;
- 3° Les dimensions des cellules ont encore diminué. Les capillaires, stationnaires dans la zone péricapillaire, paraissent avoir légèrement augmenté dans la zone variable et dans la zone périportale;
- 4° La graisse d'ingestion a presque complètement disparu; on n'en rencontre plus qu'à la périphérie de certains lobules et dans quelques cellules seulement;
- 5° Les grains de sécrétion occupent toutes les cellules périportales et la majorité des éléments de la zone variable. Il y a encore quelques formes de passage;
- 6° Le glycogène est encore facilement décelable, en particulier autour des veines centro-lobulaires.

i) La cellule hépatique douze heures après le repas.

(Voir Pl. VIII).

α. FAITS OBSERVÉS.

1. *Méthode de Regaud.* — Les cellules de toutes les régions des lobules présentent des espaces clairs, de formes diverses et de dimensions réduites, séparés les uns des autres par des trabécules de cytoplasma compact contenant les chondriosomes. C'est là un aspect commun au plus grand nombre des éléments. On en rencontre aussi, mais uniquement dans les zones périphériques des lobules, dont le protoplasma est homogène. Les cellules de la zone de repos sont toutes, pourvues de plages blanches.

Exception faite des zones de repos qui se présentent toujours avec le même aspect, l'étude des chondriosomes permet de distinguer deux variétés de lobules.

Dans une première catégorie, les cellules de la zone périportale et de la zone intermédiaire sont remplies de granulations sécrétées; grains à coque et grains sidérophiles remplissent les travées jusqu'au

contact immédiat de la zone péricapillaire. Les formes de passage sont absentes ou très rares. En certains points les cellules qui entourent la veine porte contiennent une grande quantité de granulations à centre clair, tandis qu'ailleurs les grains sidérophiles prédominent nettement.

Dans une deuxième catégorie, les grains sont très rares et on observe surtout des chondriocentes en bâtonnets courts et trapus, mélangés à quelques formes de passage essayées en petit nombre dans les travées cytoplasmiques. Ce fait est intéressant à souligner, car il montre que, dès la douzième heure, certains lobules contiennent des chondriosomes morphologiquement au repos, à côté d'autres dans lesquels le chondriome est entièrement transformé en produits de sécrétion intracellulaires.

TABLEAU N° 8.

CELLULES PÉRISUSHÉPATIQUES				CELLULES PÉRIPORTALES			
G. D.	P. D.	N.	Cap.	G. D.	P. D.	N.	Cap.
36	28	12	9	27	20	10	10
36	20	14	10	30	20	10	11
36	12	10	10	30	24	10	12
36	18	10	6,6	28	24	12	12
40	24	12	6	24	18	10	12
36	18	12	7	36	24	12	6
24	18	10	6	3	26	12	6
32	30	10	6	4	26	10	7
30	20	12	7	42	20	10	4
36	24	12	6	36	24	12	4
Moyennes :				Moyennes :			
3,2	22,2	11,4	7,3	32	22,6	10,8	8,4

G. D. : grand diamètre.

P. D. : petit diamètre.

N. : noyau.

Cap. : capillaire.

Ces chiffres montrent que :

1° la taille des cellules a augmenté dans des proportions assez considérables;

2° la taille des capillaires s'est également accrue.

Il y a donc comme une poussée nouvelle, marquée par l'accroissement des cellules et des capillaires.

2. Coloration par le cristal-violet ou par la fuschine après fixation par le liquide de Meves. — Certains lobules ne contiennent que des

granulations élaborées, d'origine mitochondriale, avec quelques formes de passage, d'autres ont un chondriome constitué par des chondriosomes en bâtonnets courts et trapus. Ces observations sont la confirmation des résultats obtenus par la méthode de Regaud. Les lobules n'ont donc plus une morphologie mitochondriale identique; *ils ne fonctionnent pas tous de la même façon*. Il commence à y avoir un décalage net.

Il importe de signaler ici des variations individuelles assez considérables. Dans le foie de certaines Souris, les lobules à chondriosomes courts sont plus nombreux que les lobules contenant des grains sécrétés; chez d'autres animaux la constatation inverse peut être faite.

L'acide osmique ne met en évidence qu'une très petite quantité de grains, toujours situés dans les éléments de la zone périportale; il existe encore des variations individuelles, mais en aucun cas la quantité de granulations osmio-réductrices n'est considérable.

3. *Coloration par l'hémalun-éosine après fixation par le Bouin.* — Dans la majeure partie des lobules, le protoplasma forme des trabécules séparant des plages claires, de dimensions réduites; les cellules péricushépatiques ont toujours cet aspect. Ailleurs on rencontre des îlots de cellules dont le protoplasma est homogène. Ces éléments, comme nous l'avons déjà constaté plus haut, sont localisés à la zone périphérique des lobules.

4. *Coloration par le rouge écarlate après fixation par le formol salé.* — Ici les variations individuelles atteignent leur maximum. Dans le foie de la Souris 316, on rencontre seulement autour des veines portes quelques cellules irrégulièrement disséminées et qui contiennent des granulations de tailles diverses teintées par le rouge écarlate. Il n'y a en somme que très peu de graisse.

L'examen du foie de la Souris 320 donne les mêmes résultats.

Dans le foie de la Souris 324, non seulement chaque cellule est abondamment pourvue de granulations, mais les cercles périportaux sont complètement fermés et leur épaisseur est relativement considérable; la graisse s'avance profondément dans l'intérieur du lobule sous forme d'une bande épaisse et continue, de laquelle

s'échappent, jusqu'au contact de la zone de repos, des granulations isolées.

Il convient encore de souligner la différence qui existe entre la quantité de graisse décelée par l'acide osmique et le nombre des granulations colorées par le rouge écarlate. Cette graisse, qui apparaît chez certaines Souris à la douzième heure qui suit le repas, est donc surtout constituée par des éléments qui ne réduisent pas l'acide osmique.

La présence de graisse dans le foie d'animaux à jeun est une notion déjà ancienne, qui fut signalée pour la première fois, à notre connaissance, par **Ochotin** en 1885. **Habas**, **Lindemann**, **Traina**, **Gilbert** et **Jomier** ont fait des constatations analogues, que confirment les recherches chimiques de **Schulz**, **Paton**, **Daddi** et **Carbone**. Tout récemment **Salvioli** et **Sacchetto** ont écrit que les graisses neutres et les acides gras disparaissent peu à peu du foie des animaux soumis au jeûne; à leur place apparaîtraient des lipoïdes.

D'où proviennent les granulations graisseuses rencontrées dans le foie d'un animal en état d'inanition plus ou moins avancé? **Fiessinger** admet qu'elles sont formées par la cellule hépatique aux dépens des albuminoïdes ou du glycogène. **Paton** affirme qu'au cours de l'inanition, le glycogène se transforme en graisse « *in situ* ». En dehors de cette origine possible, il y a lieu d'admettre aussi le déplacement de la graisse du tissu adipeux, qui, amenée dans le foie sous une forme que nous ignorons, est reconstituée par le chondriome et est utilisée pour les besoins de l'organisme privé de toute alimentation.

5. *Coloration par la solution iodo-iodurée après fixation à l'alcool absolu.* — Le glycogène existe d'une façon très nette. Sa distribution intralobulaire est toujours identique à celle que nous avons précédemment décrite. Néanmoins en certains points, situés à la périphérie des préparations et par conséquent bien fixés, le glycogène paraît manquer.

β. VUE D'ENSEMBLE.

En résumé, douze heures après le repas, le foie présente les caractères suivants :

1^o Les plages claires intracellulaires sont peu modifiées dans la plupart des éléments, mais en certains endroits le protoplasma cellulaire est uniformément réparti;

2^o Les dimensions des cellules et des capillaires ont augmenté de façon très appréciable, tant dans la zone péricapillaire que dans les zones intermédiaire et périportale;

3^o Le rouge écarlate décèle tantôt très peu de graisse périportale, tantôt, chez quelques animaux témoins, une grande quantité de granulations rouges;

4^o Les grains de sécrétion n'occupent plus que certains lobules; les autres ne possèdent que des chondriocentes courts et trapus avec quelques formes de passage;

5^o Le glycogène existe toujours avec la même répartition topographique. Il semble néanmoins manquer en certains points, qui correspondent peut-être aux cellules dont le protoplasma est homogène.

j) La cellule hépatique dix-huit heures après le repas.

(Voir Pl. VIII).

α. FAITS OBSERVÉS.

1. *Méthode de Regaud.* — Il existe des variations individuelles considérables. Chez certains animaux, la majorité des lobules possède des espaces clairs, tandis que chez d'autres le protoplasma cellulaire, au lieu d'être trabéculaire, est compact et forme une masse homogène dans la plupart des éléments.

Au point de vue du chondriome, les lobules, chez le même animal, offrent deux aspects différents, il existe des plages sombres et des plages plus claires. En certains endroits la zone de repos péricapillaire paraît s'étendre très loin; seule la zone périportale montre des granulations élaborées et des formes de passage. La majorité des cellules possède un chondriome morphologiquement

au repos et filamenteux. Ailleurs, dans la plupart des autres lobules, presque tous les éléments possèdent des grains de sécrétion d'origine mitochondriale; la zone périssushépatique conserve sa physiologie ordinaire.

Il y a donc des lobules dont le chondriome est au repos et des lobules dont les cellules ne contiennent que des grains élaborés. Cette *alternance*, déjà signalée à la douzième heure, est ici beaucoup plus marquée. Les bâtonnets courts, rectilignes et trapus sont remplacés par des éléments filamenteux, allongés et grêles.

TABLEAU N° 9.

CELLULES PÉRISUSHÉPATIQUES				CELLULES PÉRIPORTALES			
G. D.	P. D.	N.	Cap.	G. D.	P. D.	N.	Cap.
24	22	10	7	24	20	10	6
30	18	10	6	24	22	8	8
32	24	12	6	34	18	8	6
36	14	10	6	20	16	8	4
30	24	12	6	28	18	8	4
30	24	11	6	30	12	8	6
36	18	10	9	36	24	12	6
24	18	10	6	24	24	10	7
30	24	10	8	36	30	12	7
30	20	9	7	36	24	12	6
Moyennes :				Moyennes :			
30,2	20,6	10,4	6,7	29,2	20,8	9,6	6

G. D. : grand diamètre.

P. D. : petit diamètre.

N. : noyau.

Cap. : capillaire.

Ces chiffres montrent que :

1° la taille des cellules a légèrement diminué;

2° le diamètre des capillaires est inférieur à celui du stade précédent.

2. *Coloration par le cristal-violet ou par la fuschine acide après fixation par le liquide de Meves.* — La différence est tranchée entre les lobules dont le chondriome cellulaire filamenteux est morphologiquement au repos et les lobules dans lesquels les cellules contiennent en majorité des granulations élaborées; ceux-ci sont encore les plus nombreux. Néanmoins il importe de souligner encore les variations individuelles portant sur chacune des deux catégories que nous venons de signaler. Par l'acide osmique, on peut encore

décèler quelques granulations noires disséminées de loin en loin, à raison de une ou deux par cellule dans les éléments qui environnent les espaces portes.

3. *Coloration par l'hémalum-éosine après fixation par le Bouin.*

— Sur les préparations provenant du foie de certains animaux, le protoplasma cellulaire est trabéculaire. On retrouve ici les plages claires déjà décrites à propos des stades antérieurs. Quelques cellules seulement, à la périphérie de certaines veines portes, ont un protoplasma granuleux formant un fond régulier. Ces derniers éléments constituent la plus grande partie des lobules dans le foie d'autres Souris.

4. *Coloration par le rouge écarlate après fixation par le formol salé.* — Les variations individuelles que nous avons déjà notées au cours des alinéas précédents se retrouvent exagérées ici.

Chez un des animaux en expérience, sacrifié dix-huit heures après le repas, la graisse est très nette et forme autour des espaces portes des cercles réguliers et qui s'étendent en largeur jusque vers la partie moyenne des travées.

Chez deux autres Souris, les granulations rouges sont beaucoup moins abondantes; le cercle périportal est interrompu par endroits.

Nous tenons à souligner encore la différence qui existe entre le nombre réduit des granulations osmio-réductrices et la quantité des graisses décelable par l'acide osmique.

5. *Coloration par la solution iodo-iodurée après fixation à l'alcool absolu.* — A la périphérie des coupes, le glycogène ressort nettement en brun acajou. Sa coloration est toujours plus intense autour des veines et en particulier autour des veines sushépatiques.

β. VUE D'ENSEMBLE.

En résumé, dix-huit heures après le repas, les caractères du foie sont les suivants :

1° Les plages claires intracellulaires se montrent plus abondantes chez certains animaux; chez d'autres, les cellules possèdent au contraire un champ protoplasmique homogène;

2° Les dimensions moyennes des cellules et des capillaires ont diminué;

3° Si la répartition générale périportale des graisses est constante, leur quantité est soumise à des variations individuelles appréciables;

4° Au point de vue de la morphologie du chondriome, on peut distinguer deux variétés de lobules; ceux dont les cellules contiennent surtout des granulations élaborées; ceux dans lesquels les chondriosomes cellulaires filamenteux et grêles offrent l'aspect ordinaire des chondriocontes des cellules péricusépatiques;

5° Le glycogène n'a pas disparu; autour des veines il semble plus abondant qu'ailleurs.

k) La cellule hépatique vingt-quatre heures après le repas.

(Voir Pl. VIII.)

α. FAITS OBSERVÉS.

1. *Méthode de Regaud.* — Les plages claires intracellulaires sont inconstantes, mais chez tous les animaux il existe très nettement *deux variétés de lobules* dont la proportion réciproque est très variable suivant le cas étudié. Certains lobules sont très sidérophiles; la zone périportale contient, à côté de formes de passage, des grains à coque sidérophile ou des granulations entièrement noires. Les cellules de la zone intermédiaire renferment, jusqu'au contact des éléments péricusépatiques, des chondriosomes en bâtonnets rectilignes et trapus; il existe encore à ce niveau quelques grains élaborés, mais en très faible quantité. Les caractères de la zone de repos permanent ne sont pas modifiés.

D'autres lobules ont un aspect très différent. Le chondriome est presque partout représenté par des chondriosomes allongés, très fins et très grêles. Ces éléments existent en grand nombre dans les cellules, qui, de la sorte, offrent l'image ordinaire des cellules péricusépatiques. On dirait que la zone de repos permanent a envahi toute la surface du lobule. Néanmoins une observation attentive permet de constater que, autour des veinules portes, immédiatement en contact avec elles, il existe des cellules dont le cyto-

plasma renferme des chondriocotes en haltère, des formes en massue et en gouttes d'eau, des mitochondries granuleuses et enfin des grains de sécrétion : ceux-ci sont facilement reconnaissables par leur taille, en ce qui concerne les granulations sidérophiles; et par leur centre clair bordé d'un cercle noir, en ce qui concerne les grains à coque. C'est à cette zone spéciale que nous avons donné le nom de *zone de fonctionnement permanent*. Les éléments qui la constituent montrent en effet un chondriome morphologiquement actif, alors que toutes les autres cellules, plus profondément situées dans le lobule, ont un chondriome morphologiquement inactif, qui rappelle celui de la zone périshépatique de repos permanent.

TABLEAU N° 10.

CELLULES PÉRISUSHÉPATIQUES				CELLULES PÉRIPORTALES			
G. D.	P. D.	N.	Cap.	G. D.	P. D.	N.	Cap.
26	20	12	8	36	26	12	6
30	18	10	8	30	24	12	6
24	24	10	6	28	24	10	7
24	22	11	8	26	24	12	12
24	24	12	8	30	24	13	6
26	24	8	12	30	15	8	7
24	24	10	7	32	20	12	6
30	18	10	8	26	24	12	6
30	24	13	10	24	18	7	10
30	18	12	11	24	24	8	6
Moyennes :				Moyennes :			
26,8	21,6	10,8	8,6	28,6	22,3	10,6	7,2

G. D. : grand diamètre.

P. D. : petit diamètre.

N. : noyau.

Cap. : capillaire.

A côté des cellules dans lesquelles le protoplasma est homogène, on en rencontre d'autres qui possèdent des plages claires, irrégulières, plus ou moins étroites et allongées, d'aspect anguleux, semblables en somme à celles que nous avons déjà signalées comme contenant du glycogène. Mais des formations spéciales apparaissent sur lesquelles nous tenons à insister; il s'agit de vacuoles, de contour arrondi, lisse et régulier, qui tranchent en blanc sur le fond rose des préparations. Dans certaines cellules, ces vacuoles sont très nombreuses; presque tangentes les unes aux autres, elles ne sont plus séparées que par de très minces cloisons protoplasmiques

repérées par les chondriosomes. Ces vacuoles ont un aspect absolument différent des plages à contours irréguliers; elles rappellent les images observées sur les foies d'animaux nourris exclusivement au lard gras. Nous les considérons comme représentant, sur les coupes traitées par la méthode de Regaud, la place occupée par des gouttelettes grasses existant en abondance dans le foie des animaux à jeun depuis vingt-quatre heures, comme nous le verrons plus loin.

On peut déduire des moyennes indiquées au tableau 10 que :

1° la taille des cellules a diminué.

2° le diamètre moyen des capillaires a légèrement augmenté.

2. *Coloration par le cristal-violet ou par la fuschine acide après fixation par le liquide de Meves.* — L'observation des préparations montre des lobules à chondriome filamenteux et grêle et des lobules contenant des grains de sécrétion et des chondriocontes en bâtonnets courts. La graisse osmio-réductrice est très peu abondante, elle existe sous forme de granulations parfois assez volumineuses, mais rares, contenues dans quelques cellules périportales. Ces résultats sont analogues chez tous les animaux examinés.

3. *Coloration par l'hémalum-éosine après fixation par le Bouin.* — Suivant les Souris examinées, le protoplasma est tantôt homogène, tantôt parsemé de vacuoles arrondies, tantôt au contraire parcouru par des travées blanchâtres, allongées, de contours irréguliers. Ces constatations confirment les données obtenues par la méthode de Regaud et font ressortir l'importance des variations individuelles. Toutefois, dans le cas actuel, le protoplasma présente une structure granuleuse provoquée par l'action du fixateur sur le chondriome.

4. *Coloration par le rouge écarlate après fixation au formol salé.* — Il existe des différences importantes portant sur la situation topographique et sur la quantité des granulations grasses décelées par le rouge écarlate. Dans les lobules hépatiques de la Souris 192, la graisse est très peu abondante. De loin en loin, sans place fixe, inversement située dans le lobule, on rencontre une cellule chargée

de granulations rouges. Le foie de la Souris 336 présente une disposition tout autre : les granulations graisseuses sont rares ou inexistantes dans les éléments situés au contact de la veine porte; mais à une certaine distance de quelques espaces porto-biliaires, on retrouve une ligne de cellules garnies de graisse qui forment autour d'eux un cercle à grand rayon. Certains lobules sont entièrement dépourvus de graisse. Chez la Souris 487, les lobules hépatiques sont bourrés de graisse, de la périphérie à la zone de repos; certaines cellules de la zone périssushépatique participent même à ce processus élaborateur, dont l'intensité est remarquable.

Ces constatations divergentes semblent au premier abord déconcertantes. Nous croyons qu'on peut les expliquer par des différences individuelles dans le moment de l'utilisation des réserves.

5. *Coloration par la solution iodo-iodurée après fixation par l'alcool absolu.* — On constate la présence de mottes brunes qui, comme à l'habitude, sont particulièrement nettes à la périphérie des veines. Le nombre et l'intensité de la coloration des mottes semblent avoir diminué en comparaison de ce qui existait dans les foies des animaux sacrifiés dans les premières heures de la digestion.

β. VUE D'ENSEMBLE.

En résumé, vingt-quatre heures après le repas, on constate les faits suivants :

1° Les plages claires intracellulaires, de dimensions restreintes, persistent chez certains animaux. On ne les retrouve que très rarement chez d'autres Souris, dont la plupart des cellules ont un protoplasma homogène;

2° Les dimensions des cellules ont diminué; les capillaires semblent légèrement plus dilatés qu'au stade précédent;

3° La quantité des granulations graisseuses et leur répartition sont soumises à des variations individuelles considérables; tandis que le lobule hépatique de certains animaux est complètement rempli de graisse, il en est presque complètement dépourvu dans d'autres cas;

4° Au point de vue du chondriome, la différenciation des lobules en deux catégories est encore plus nette qu'au stade précédent; il existe :

a) des lobules dans lesquels toutes les cellules, sauf celles immédiatement au contact des veines portes, possèdent un chondriome presque exclusivement constitué par des chondriocontes filamenteux et grêles, avec quelques mitochondries granuleuses et quelques rares formes de passage. Ce sont des *lobules clairs* morphologiquement au repos.

b) Les *lobules forcés* sont constitués par des éléments renfermant, exception faite des éléments de la zone péricusépatique, des granulations sidérophiles ou des grains à coque avec des chondriocontes plus épais, plus sidérophiles et souvent plus courts que ceux des lobules clairs.

Ces deux catégories de lobules nous ramènent à peu près à la morphologie du lobule hépatique, étudié au début de ce chapitre, chez les animaux sacrifiés une heure après le repas, lequel avait été précédé d'un jeûne de vingt-quatre heures.

5° Le glycogène persiste et paraît toujours avec une netteté plus grande autour des veines, en particulier autour des veines sus-hépatiques.

l) Conclusions sur les variations de la cellule hépatique pendant la digestion et pendant le jeûne de courte durée.

Après avoir rappelé que tous les animaux ont été soumis à un jeûne préalable de vingt-quatre heures, nous voudrions résumer rapidement les faits morphologiques observés, exposer les idées que ces faits nous ont suggérées et voir s'il est possible de les interpréter.

Nous examinerons successivement ce qui concerne le chondriome, les graisses et lipides, les dimensions de la cellule, le glycogène.

α. LE CHONDRIOME.

Exception faite de la zone de repos dans laquelle la morphologie du chondriome est invariable, à quelques très rares exceptions près on constate les faits suivants.

1. *Une heure après le repas*, le chondriome est morphologiquement au repos dans certains lobules, tandis qu'il se présente à des stades de fonctionnement variable dans les autres lobules.

2. *Deux heures un quart après le repas*, les chondriosomes sont

tous en activité, mais à des degrés variables suivant les lobules examinés.

3. *Trois heures et demie après le repas*, le chondriome est partout en plein fonctionnement; les formes de passage abondent dans la partie moyenne des travées; les plastes élaborés sont particulièrement nombreux autour des espaces portes, dont les chondriocotes et les formes de passage sont presque complètement exclus. C'est le stade d'élaboration maxima.

4. *Quatre heures trois quarts après le repas*, des formes de passage réapparaissent autour des espaces portes. Le processus après avoir atteint son maximum au stade précédent, régresse. Les chondriosomes courts et trapus sont fréquents.

5. *Six heures après le repas*, les chondriocotes régénérés, en courts bâtonnets trapus, sont très abondants et donnent aux cellules un aspect parqueté; l'activité élaboratrice mitochondriale diminue encore; certains éléments entrent en repos.

6. *Huit heures après le repas*, le nombre des chondriosomes en courts bâtonnets est encore augmenté; le repos s'accroît, mais des formes de passage réapparaissent autour de l'espace porte; une seconde élaboration commence.

7. *Dix heures et demie après le repas*, la nouvelle élaboration arrive à son maximum, dont l'intensité n'atteint pas le degré constaté trois heures et demie après le repas. Les cellules périportales et la majorité des cellules de la zone variable contiennent un grand nombre de granulations sécrétées et de formes de passage.

8. *Douze heures après le repas*, la majorité des lobules contiennent des grains de sécrétion, les autres ont un chondriome en courts bâtonnets trapus, avec quelques formes de passage. Le stade est comparable à celui observé six heures après le repas.

9. *Dix-huit heures après le repas*, il existe deux variétés de lobules : ceux dans lesquels le chondriome est filamenteux et grêle, et ceux dont les cellules montrent des formes de passage avec quelques granulations élaborées. L'organisme ne semble plus utiliser la totalité de son parenchyme hépatique.

10. *Vingt-quatre heures après le repas*, la différence s'accroît entre les lobules dont le chondriome est morphologiquement au

repos et les lobules dans lesquels les chondriosomes sont à des stades différents d'activité élaboratrice.

En somme, les états 3 et 7 représentent deux stades au cours desquels l'élaboration des plastes est maxima; chacune de ces périodes est suivie d'un temps de repos. A partir de la dix-huitième heure, le foie paraît s'être adapté au jeûne; seuls, quelques lobules fonctionnent et suffisent à la transformation des matières de réserve en grains sidérophiles (albuminoïdes) et en grains à coque (produits inconnus), destinés à subvenir aux besoins de l'organisme.

β. LES GRAISSES ET LIPOÏDES.

1. *Une heure après le repas*, la graisse existe en assez grande quantité autour des veines portes et s'étend assez loin dans l'intérieur du lobule. Il s'agit là, sans doute, de la graisse accumulée dans le foie pendant le jeûne et que l'animal utilise encore en attendant l'arrivée des graisses alimentaires.

2. *Deux heures un quart après le repas*, les granulations graisseuses paraissent avoir considérablement diminué; l'animal achève de consommer la graisse accumulée pendant le jeûne.

3. *Trois heures et demie après le repas*, la périphérie des espaces portes se regarnit en granulations graisseuses; celles qui au stade précédent existaient disséminées dans l'intérieur du lobule sont également plus nombreuses. La graisse alimentaire est apparue dans le foie.

4. *Quatre heures trois quarts après le repas*, les lobules sont chargés de graisse alimentaire sur toute leur surface. Le maximum est atteint.

5. *Six heures après le repas*, la graisse semble avoir diminué.

6. *Huit heures après le repas*, la graisse, toujours plus nette autour des espaces portes, semble en voie de diminution progressive.

7. *Dix heures et demie après le repas*, la graisse d'alimentation a presque complètement disparu.

En somme, l'animal consomme d'abord la graisse fabriquée pendant le jeûne. Entre deux heures un quart et trois heures et demie apparaît la graisse alimentaire, qui atteint son maximum à quatre heures trois quarts; elle diminue progressivement de la

sixième à la huitième heure et disparaît presque complètement autour de dix heures et demie. A partir de ce moment, le foie subvient aux besoins de l'organisme en prenant sur les réserves et dès lors apparaissent des variations individuelles considérables.

8. *De la douzième à la dix-huitième heure*, les granulations graisseuses sont tantôt très rares, tantôt très abondantes, suivant les animaux considérés. Mais en général, même dans les foies les mieux pourvus, les lobules ne sont pas tous également chargés. Certains sont même très pauvres en granulations graisseuses. Il y a des régions dans lesquelles le parenchyme ne présente pas trace de graisse.

9. *A la vingt-quatrième heure*, mêmes variations; certains foies sont très riches en graisse, d'autres n'en contiennent que très peu.

Ces variations semblent tenir au moment où, le besoin s'en faisant sentir, les animaux font entrer en jeu leurs réserves. Ce moment est différent pour chacun d'eux et les courbes sont de ce fait décalées. Telle Souris a commencé à vivre sur ses réserves à la onzième heure, son foie chargé de graisse dès la douzième heure sera épuisé à la dix-huitième et rechargé à la vingt-quatrième heure. Chez telle autre le processus aura débuté plus tardivement, le foie sera presque vide de graisse à la douzième heure, bourré à la dix-huitième et à nouveau vide à la vingt-quatrième heure.

Ce sont là évidemment des hypothèses, mais qui ont l'avantage d'expliquer, sinon définitivement, du moins rationnellement des faits au premier abord décevants.

Il importe encore de remarquer que le foie n'est jamais totalement dépourvu de graisse et que, en toutes circonstances, les corps gras tingibles par le Scharlach sont beaucoup plus abondants que ceux décelés par l'acide osmique (graisse non labile).

γ. DIMENSIONS DES CELLULES ET DES CAPILLAIRES.

Ces dimensions moyennes ont été groupées dans les trois graphiques ci-contre. Les dimensions des cellules ont été obtenues en additionnant le grand et le petit diamètre et en divisant ensuite par deux. Nous insistons sur leur valeur très relative; néanmoins,

en ne considérant que l'ensemble, on peut dire que les trois courbes ont une allure générale sensiblement identique.

En ce qui concerne les cellules, la taille maxima est atteinte

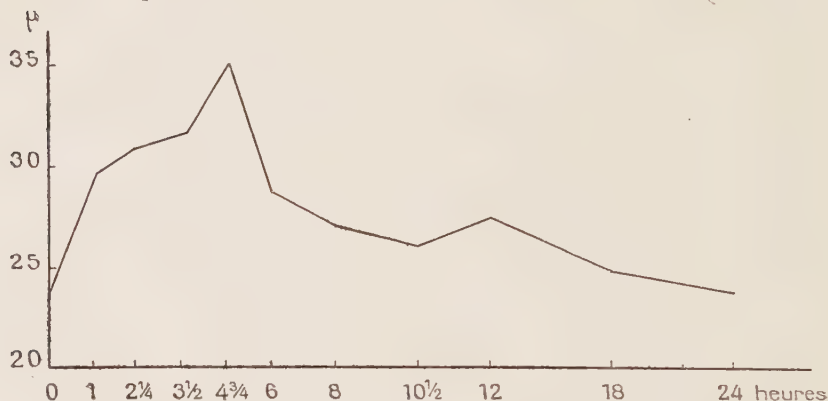


Fig. VI. — Variations du diamètre moyen des *cellules périhépatiques* pendant la digestion et le jeûne de courte durée.

quatre heures trois quarts après le repas, puis vient une diminution progressive; la taille minima est observée à la dixième heure et demie. La courbe remonte plus ou moins brusquement jusqu'à

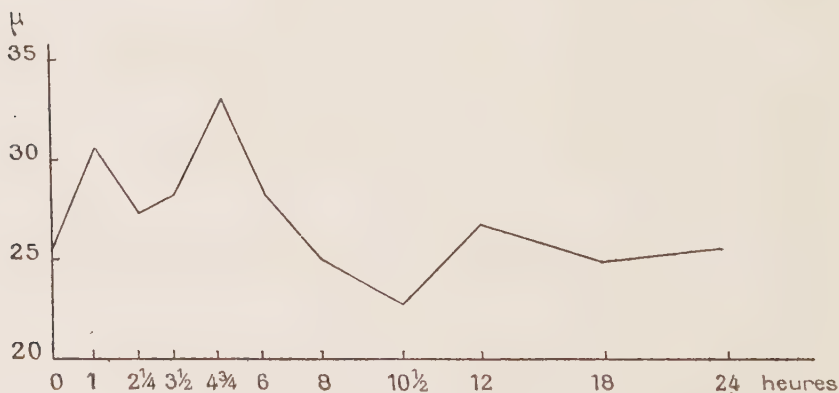


Fig. VII. — Variations du diamètre moyen des *cellules périportales* pendant la digestion et le jeûne de courte durée.

douze heures et redescend ensuite légèrement pour se maintenir approximativement au même niveau jusqu'à la vingt-quatrième heure. Le début de la digestion semble accroître les dimensions cellulaires.

La dilatation maxima des capillaires précède le moment où les cellules atteignent leurs plus grandes dimensions; elle se produit entre la troisième et la quatrième heure, puis vient une diminution de calibre; le minimum est atteint à la huitième heure; la courbe remonte ensuite jusqu'à la douzième heure, descend encore pour remonter jusqu'à la vingt-quatrième heure.

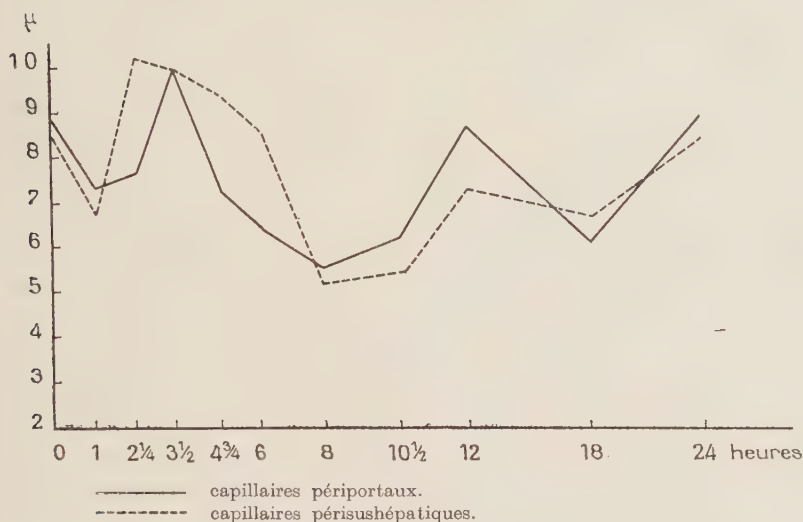


Fig. VIII. — Variations du diamètre des capillaires pendant la digestion et le jeûne de courte durée.

Il semble que l'influence de l'alimentation cesse de se faire sentir à la huitième heure et qu'à partir de ce moment l'animal vit aux dépens de ses réserves.

δ. GLYCOGÈNE.

Nous ne pouvons apporter aucun élément d'appréciation des variations du glycogène. L'intensité de la coloration par l'iodo-odure ne permet pas d'arriver à une conclusion d'ensemble. Une approximation peut être donnée par l'examen des courbes VI et VII, la taille des cellules étant sous la dépendance du nombre et de l'étendue des plages blanches, qui selon toute vraisemblance renferment le glycogène.

CHAPITRE CINQUIÈME

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

1° La cellule hépatique observée vivante, sans coloration, montre des chondriosomes filamenteux et granuleux qui se détachent nettement par leur réfringence propre sur le fond homogène du protoplasma. Au bout d'un temps variable ces filaments s'altèrent et deviennent vésiculeux par autolyse.

A côté du chondriome, il existe dans le cytoplasma des granulations très réfringentes; elles sont constituées par de la graisse ainsi que le montre la réaction à l'acide osmique.

Les vacuoles, invisibles sur la cellule vivante, sont mises en évidence par l'accumulation du rouge neutre dans leur intérieur. Ce colorant est sans action sur le chondriome.

Le glycogène existe sous forme de plages diffuses, colorables par les vapeurs d'iode, et séparées les unes des autres par des travées protoplasmiques.

2° La cellule hépatique, observée après fixation et coloration par les méthodes spécifiques, montre quelques granulations ou mitochondries et un grand nombre de filaments ou chondriocontes.

Ces chondriosomes présentent une évolution morphologique en rapport avec l'élaboration de certaines enclaves intracellulaires. Cette évolution se fait en deux phases : une phase assez longue qui aboutit à la production d'un plaste; une seconde phase rapide, au cours de laquelle le chondriosome retourne à son état initial. L'une et l'autre de ces phases sont caractérisées par une succession de formes de passage. Épaississement et raccourcissement du chondriosome, figures en massues, gouttes d'eau, grains à queue, constituent les stades morphologiques du *cycle évolutif sécrétoire du chondriome*. Ces images très nettes pendant le premier temps, sont moins aisément observables dans le second temps, à cause de la rapidité avec laquelle s'effectue le retour du plaste à l'état initial de chondrioconte court et trapu. Cette évolution permet d'assimiler les plastes observés par nous aux plastes de la cellule végétale (chloroplastes).

3° Les produits élaborés par le chondriome sont au nombre de trois :

A. des *composés albuminoïdes*, qui, dans certaines circonstances, donnent la réaction de Millon;

B. des *graisses osmio-réductrices*;

C. des *corps non sidérophiles*, dont la signification exacte reste encore à déterminer; ils semblent être en rapport avec l'élaboration d'un produit entrant dans la constitution de la bile. Il est possible que ces formations représentent aussi une élaboration lipoïde;

4° Il n'existe aucun rapport entre le chondriome et le glycogène intracellulaire; celui-ci se présente dans la cellule à l'état diffus et occupe de larges espaces clairs, séparés les uns des autres par des trabécules cytoplasmiques dans lesquelles se trouvent accumulés les chondriosomes et les produits élaborés par eux.

Morphologiquement, les processus mitochondriaux et le processus glycogénique sont indépendants;

5° Le lobule hépatique est divisé en trois zones, au point de vue de la morphologie du chondriome.

A. Une zone centrale, entourant la veine sushépatique, dont les éléments possèdent un chondriome filamenteux qui, au point de vue morphologique, est constamment au repos. C'est la *zone de repos permanent*, région de suppléance fonctionnelle.

B. Autour des veinules portes, le chondriome cellulaire élabore d'une façon continue. C'est la *zone de fonctionnement permanent*.

C. La partie moyenne de la travée hépatique, située entre les deux zones précédentes, contient des éléments dont l'activité élaboratrice varie avec les phases de la digestion. C'est la *zone intermédiaire variable*, dont l'étude montre que le lobule hépatique, au point de vue des produits élaborés par le chondriome, fonctionne de la périphérie vers le centre. Le stade sécrétoire est d'autant plus avancé que l'on se rapproche davantage des espaces portes;

6° *La structure de la cellule hépatique varie suivant le mode d'alimentation imposé à l'animal.* Par ce procédé expérimental, on peut obtenir l'exagération artificielle de chacun des processus normaux dont la cellule est le siège et qui, dans les conditions ordinaires, sont très difficiles à analyser.

La cellule hépatique d'un animal nourri de corps gras conserve ses dimensions normales, mais prend un aspect caractéristique; elle apparaît bourrée de vésicules graisseuses, arrondies, non polarisées, et séparées les unes des autres par de très minces travées cytoplasmiques formant réseau, dans l'intérieur desquelles se trouve le chondriome. Celui-ci est d'autant moins abondant que les granulations graisseuses sont plus nombreuses.

De véritables réserves de graisse peuvent être accumulées dans le foie sous la seule influence d'une alimentation exclusivement constituée de corps gras.

La cellule hépatique des Souris alimentées aux hydrates de carbone, est de grande taille; elle offre un aspect clair très spécial dû à la présence de vastes espaces parcourus par un fin réticulum et contenant du glycogène. Les travées cytoplasmiques qui limitent les plages claires contiennent le chondriome. Celui-ci élabore des grains ou plastes sidérophiles, des grains ou plastes à coque et des grains ou plastes adipeux. Il n'a aucun rapport avec le glycogène.

La cellule hépatique des Souris nourries d'albuminoïdes atteint des dimensions maxima; elle se montre garnie de granulations qui sont des *protéoplastes* présentant, en certaines circonstances, la réaction de Millon, constitués par des albuminoïdes différents du cytoplasma, mis en réserve dans l'intérieur du corps cellulaire.

7° Au cours de la digestion, chez des animaux soumis à un jeûne préalable de vingt-quatre heures, nous avons noté les variations suivantes :

A. *Chondriome*. — Une heure après le repas, le chondriome est morphologiquement au repos dans certains lobules tandis qu'il se présente ailleurs à des stades d'élaboration variable. Deux heures et demie après le repas, le chondriome fonctionne dans tous les lobules; cette élaboration atteint son maximum au bout de trois heures et demie : à ce moment les plastes sont surtout très abondants autour des espaces portes. Ce processus se ralentit progressivement à partir de la quatrième heure. Vers la sixième heure, des chondriosomes réapparaissent sous forme de chondriocontes courts et trapus. La huitième heure est marquée par une reprise de l'acti-

tivité élaboratrice, qui débute autour des espaces portes. Cette nouvelle élaboration atteint son maximum dix heures et demie environ après le repas. A ce stade les plastes sont très abondants. Ce second maximum est suivi d'une régression progressive constatée à la douzième heure. A partir de ce moment les variations individuelles sont considérables. D'une façon générale, on peut dire que certains lobules sont au repos tandis que d'autres fonctionnent. La proportion entre ces deux catégories dépend de l'animal observé.

En somme, les processus élaborateurs et les plastes qui en sont le résultat présentent deux maxima, l'un vers la quatrième heure, l'autre vers la dixième heure.

B. *Graisses et lipoides*. — La graisse accumulée pendant le jeûne préalable de vingt-quatre heures persiste jusqu'au delà de deux heures et demie après le repas. Vers la troisième heure, une graisse de nouvelle formation, vraisemblablement d'origine intestinale, apparaît autour des espaces portes, et atteint son maximum entre quatre et cinq heures après le repas. Puis elle diminue progressivement jusqu'à la dixième heure. De la douzième à la vingt-quatrième heure, apparaît ce qu'on peut appeler la graisse de jeûne d'origine non intestinale. Des variations individuelles considérables interviennent dans ce cas, comme dans le précédent.

C. *Les dimensions des cellules* sont maxima vers la cinquième heure, diminuent progressivement jusqu'à un minimum observé vers la dixième heure, pour augmenter à la douzième, redescendre à la dix-huitième et augmenter encore jusqu'à la vingt-quatrième heure. Le début de la digestion semble accroître les dimensions cellulaires.

D. *La dilatation maxima des capillaires* se produit entre la troisième et la quatrième heure, elle devient minima à la huitième; une augmentation dont le maximum est atteint à la douzième heure est suivie d'une diminution progressive jusqu'à la vingt-quatrième heure.

E. Il est difficile d'apprécier morphologiquement les variations quantitatives du glycogène diffus. Cependant, en se basant sur la taille des cellules et les dimensions des plages blanches intracellulaires, on peut admettre que son maximum est atteint au

bout de quatre ou cinq heures après le repas; il diminue ensuite progressivement, mais subsiste encore en quantité appréciable à la vingt-quatrième heure.

Index Bibliographique.

- ADAMOFF. 1905. — Ein Beitrag zur Physiologie des Glycogens. — *Zeit. f. Biol.*, 46.
- ADLER. 1904. — Ueber helle Zelle in der menschlichen Leber. — *Ziegler's Beitr.*, 35.
- AFANASIEW. 1882. — Ueber anatomische Veränderungen der Leber u. s. w. — *Pflüger's Arch.*, 30.
- AGATA. 1912. — Sulla genesi delle grasse, etc. — *Internat. Monatsch. f. Anat. u. Physiol.* (Anat. Abt.), 29.
- ALBRECHT. 1903. — Ueber Bedeutung Myelinsubstanz in Zelleben. — *Verhandl. der deutschen path. Gesellschaft*, 6.
- ALEXEIEFF. 1917. — Sur les mitochondries à fonctions glycoplastiques. Sur la fonction glycoplastique du kinétoplaste chez les Flagellés. — *C. R. Soc. Biol.*, 79.
- ALTMANN. 1894. — *Die elementaren Organismen und ihre Beziehungen zu den Zellen.* — Leipzig.
- АРАПОВ. 1901. — Contribution à l'étude des cellules hépatiques binucléaires. — *Arch. des Sc. Biol.*, 8. Saint-Petersbourg.
- ARNOLD. 1901. — Zur Kenntnis der Granula der Leberzellen. — *Anat. Anz.* 20. — Ueber feinere Strukturen der Leber. — *Virchow's Arch.* 166.
- 1907. — Plasmosomen. Granula. Mitochondrien. u. s. w. — *Anat. Anz.*, 31.
- 1908. — Haben die Leberzellen Membranen und Binnennetze? — *Anat. Anz.*, 32.
- — Zur Morphologie des Leberglycogen u. s. w. — *Virchow's Archiv.* 194.
- 1909. — Zur Morphologie des Muskelsglycogen. u. s. w. — *Arch. f. mikr. Anat.*, 73.
- 1913. — Bemerkungen ueber postvitale und supravitale Granulafärbung. — *Centralbl. f. allg. Path. und. path. Anat.*, 24.
- Das Plasma der somatischen Zellen im Lichte der Plasmosomen. — *Anat. Anz.*, 43.
- 1914. — *Ueber Plasmastrukturen und ihre funktionelle Bedeutung.* — Jena.
- ASCHOW. 1909. — Zur Morphologie der Lipoidensubstanzen. — *Ziegler's Beitrage*, 47.
- ASCOLI UND ZAR. 1907. — Katalitische Beeinflussung der Leber. u. s. w. — *Berliner klin. Wochenschrift*, 44.
- ASEKANAZY UND HUBSCHMANN. 1904. — Ueber Glycogenschwellung der Leberzellkerne. — *Centralblatt f. allg. Path.*, 15.
- ATHIAS. 1919. — Le chondriome dans les cellules interstitielles de l'ovaire des Cheirop-
tères. — *Archives de Biologie*, 30.
- BANG UND SJÖVALL. 1916. — Studien über Chondriosomen unter normalen und pathologischen Bedingungen. — *Ziegler's Beitr.*, 62.
- BARFURTH. 1885. — Vergleichende histochemische Untersuchung über das Glycogen. — *Arch. f. mikr. Anat.*, 25.
- BAUM. H. 1884. — Zur Lehre in der Struktur und Physiologie der Leberzellen. — *Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen.*
- 1886. — Die Histologie der Leberzellen und ihre Veränderungen während der Thätigkeit. — *Ber. über das Veterinärwesen von Königreich Sachsen.*
- Die morphologisch-histologischen Veränderungen in den ruhenden und thätigen Leberzellen. — *Deutsche Zeitschrift für Tiermed.*, 12.
- BEHR. 1897. — *Ueber das Vorkommen von Glycogen in Geschwulsten.* — Dissert. Göttingen.
- BENDA. 1898-1899. — Weitere Mitteilungen über die Mitochondrien. — *Verh. d. physic. Gesellschaft.* Berlin.
- 1899-1900. Weitere Beobachtungen über die Mitochondrien. u. s. w. — (*même publication*).
- 1901. — Mitochondrienfärbung u. s. w. — *Verhandl. der Anat. Gesell.* Bonn.
- 1902. — Die Mitochondria. *Erg. d. Anat. u. Entwickl.*, 12.
- 1914. — Bedeutungen der Zelleibstruktur für die Pathologie. — *Verh. d. deut. pathol. Gesell.* München.
- BENSLEY. 1910. — On the so called Altmanngranula in normal and pathological tissues. — *Transac. Chicago. Path. Soc.*, 8.

- BENSLEY, 1910. — On the nature of the canalicular apparatus of animal Cells. — *Biological Bulletin*, 19.
- BERG, 1912. — Ueber spezifische in der Leberzellen nach Eiweissfütterung auftretende Gebilde. — *Anat. Anz.*, 42.
- 1913. — Zur Histologie der Leberfunktionnen. — *Muenchener med. Wochensch.*
- 1914. — Ueber den mikroskopischen Nachweis der Eiweisspeicherung in der Leber. — *Biochem. Zeitschrift*, 61.
- Ueber Eiweisspeicherung in der Leber nach Fütterung mit genuinen und gänzlich abgebauten Eiweis. — *Muench. Med. Wochensch.*
- Ueber periodische Veränderungen der Salamanderleber. u. s. w. — *Zeitsch. f. Morphologie und Anthropologie*, 18.
- Demonstrationen zum der Eiweisspeicherung in der Leber. — *Verh. der deutsche physiol. Gessell. Berlin. — Centralblatt f. Physiologie*, 28.
- 1920. — Ueber funktionelle Leberstrukturen. — *Archiv f. mikr. Anat.*, 94.
- BERGEN, 1904. — Zur Kenntniss gewisser Strukturbilder in einigen verschiedenen Zellenarten. — *Arch. f. mikr. Anat.*, 64.
- BERNARD CL. 1859. — De la matière glycogène. — *Journal de la Physiologie*.
- 1879. — *Leçons sur les phénomènes de la vie*. — Paris.
- BERNARD et LAEDERICH, 1908. — Sur l'état clair des cellules hépatiques. — *Presse médicale*.
- BERTI e ROSSI, 1912. — Mutamenti morfologici delle cellule epatiche consecutivi alla eccitazione del vago. — *Arch. Fisiol.* 10.
- BERTKAU, 1884. — Ueber den Bau und die Funktion der sog. Leber der Spinnen. — *Arch. für mikr. Anat.*, 23.
- BEST, 1906. — Ueber Karminsfärbung des Glycogens. — *Zeitsch. f. wiss. Mikros.*, 23.
- BIEDERMANN, 1910. — *Handbuch der vergleichende Physiologie*. — Jena.
- BIONDI G. 1895. — Experimentelle Untersuchungen über die Ablagerung von eisenhaltigen Pigment. — *Ziegler's Beiträge*, 18.
- 1909. — Lipoproteide und die Deutung der degenerativen Zellverfettung. — *Biochem. Zeitch.*, 17.
- BLEIBETREU, 1909. — Zur mikroschemischen Iodreaktion auf Glycogen. — *Pflüger's Arch.*, 127.
- BOCK und HOFFMANN, 1872. — Ueber das mikroschemische Verhalten der Leberzellen. — *Virchow's Arch.*, 56.
- BOEHM und ASCHER, 1908. — Ueber den feineren Bau der Leberzellen bei verschiedenen Ernährungszuständen. — *Zeitsch. f. Biol.*, 51.
- BOEHM und HOFFMANN, 1878. — Beiträge zur Kenntniss des Kohlehydratstoffwechsels u. s. w. — *Arch. f. experim. Path.*, 8.
- BÖHM und DAVIDOFF, 1899. — *Lehrbuch der Histologie des Menschen*. — Wiesbaden.
- BOUIN, 1905. — Ergastoplasme, Pseudochromosomes et Mitochondries. — *Arch. Zool. Exp.*, 3.
- BRAMMERTZ, 1913. — Morphologie des Glycogens während Eibildung und Embryonalentwicklung von Wirbellosen. — *Arch. f. Zellforschung*, 11.
- BRANDTS, E. 1909. — Einschlüsse im Kern der Leberzellen u. s. w. — *Ziegler's Beitr.*, 45.
- BROWICZ, 1897. — Ueber den Bau der Leberzellen. — *Anzeiger der Akademie d. Wiss. zu Krakau*.
- Ueber Befunde im Kerne der Leberzellen welche für die sekretorische Funktion des Kernes sprechen. — *Anzeiger Akad. Wiss. zu Krakau*.
- Wie und in welcher Form wird den Leberzellen Hämoglobin zugeführt. (*Ibid.*).
- 1898. — Ueber Krystallisationsphänomen in der Leberzelle. (*Ibid.*).
- Ueber Intravaskulärezellen in den Blutkapillaren der Leberacini. (*Ibid.*).
- 1899. — Ernährungswege in der Leberzelle u. s. w. (*Ibid.*).
- 1900. — Ueber das mikroskopische Bild der Leberzellen nach intravenöser Hämoglobininjektion. (*Ibid.*).
- 1902. — Meine Ansichten über den Bau der Leberzelle. — *Virchow's Arch.*, 168.
- 1905. — Ueber der sekretorische Funktion der Leberzellenkerns. — *Centralblatt für Physiol.*, 19.
- BURLET (de). 1911. — Die äusseren Formverhältnissen der Leber beim menschlicher Embryo. — *Gegenbauer's Morph. Jahrbuch.*, 42.
- BÜTSCHLI, O. 1901. — Meine Ansicht über die Struktur des Protoplasmas. — *Arch. f. Entwicklungsmekani.*, 2.

- CAHN-BRONNER. 1914. — Ueber das Verhalten der Eiweisspeicherung in der Leber. u. s. w. — *Biochem. Zeitschr.*, 66.
- CARBONE. — Cité par Morat et Doyon, *Traité de Physiologie*, t. I, page 384.
- CARLAN. 1904. — *Ein Beitrag zur Kenntniss der Leberveränderungen durch Gifte*. — Diss. Med. Rostok.
- CARLIER W. 1905. — Concerning the secretion of ferments by the livercells. — *La Cellule*, 22.
- 1907. — De certains changements qui peuvent être observés dans les cellules du foie pendant la digestion et de leurs relations avec la sécrétion hépatique. — *C. R. Ass. des Anatomistes*, 19.
- CESA BIANCHI. 1909. — Leber und Nierenzellen während der Verhungerung. — *Frankfurter Zeitsch. für Pathol.*, 3.
- CHALATOW. 1912. — Ueber das Verhalten der Leber gegenüber den verschiedenen Arten von Speisefett. — *Virchow's Archiv*, 207.
- CHALMERS WATSON. 1907. — The influence of diet of the liver. — *The Lancet*.
- CHAMPY. 1909. — A propos des mitochondries des cellules glandulaires et des cellules rénales. — *C. R. Biol.*, 66.
- Sur la structure de la cellule absorbante de l'intestin. (*Ibid.*)
- 1911. Recherches sur l'absorption intestinale et le rôle des mitochondries dans l'absorption et la sécrétion. — *Arch. Anat. microscop.*, 13.
- CHAVES R. 1919. — Observations sur l'évolution de la cellule hépatique du Hérisson. — *C. R. Biol.*, 82.
- Quelques observations sur la cellule hépatique du Hérisson. — *Bull. de la Soc. Portug. des Sciences Natur.*, 8.
- CIACCIO. 1910. — Contributo alla distribuzione e alla fisio-patologia dei lipoidi. — *Arch. f. Zellforschung*, 5.
- 1912. — Les lipoides intracellulaires. — *Biologie médicale*, 10.
- Ueber Lipoide der Leber. — *Arch. f. Zellforschung*, 7.
- COHN. 1898. — *Histologisches und Physiologisches über die grossen Gallenwege und die Leber*. — Dissert. Breslau.
- CORTI E FUSSI. 1917. — Studi sul glicogeno, etc. — *Arch. italiane d'Anat.*, 16.
- COSTA (C. DA). 1913. — Recherches sur l'histophysiologie des surrénales. — *Archives de Biologie*, 28.
- COWDRY. 1914. — The vital staining of mitochondria white Janusgreen. — *Internat. Monatschrift f. Anat. u. Physiol.*, 31.
- 1917. A comparison of mitochondria in plant and animal cells. — *The Biological Bulletin*, 33.
- CRAMER. 1888. — Beiträge zur Kenntniss des Glycogens. — *Zeitsch. f. Biol.*, 24.
- CREIGHTON. 1896. — *Microscopical researche on the formative property of glycogen*. — London.
- CREMER. 1894. — Zur Kenntniss des Säureabbaues des Glycogens. — *Zeitsch. f. Biol.*, 31.
- Ueber die Umlagerungen der Zuckerarten unter dem Einfluss von Ferment u. s. w. (*Ibid.*).
- Ueber Hefe und Leberzelle. — *Münchener Med. Wochenschr.*, 22.
- 1902. — Physiologie des Glycogens. — *Ergeb. der Physiol.* 1.
- DADDI. 1898. — Sur le poids de l'extrait éthéré du sang et de la lymphe dans le jeûne de courte durée. — *Arch. italiennes de Biologie*.
- DANGEARD. 1916. — Sur la nature et le rôle du chondriome. — *C. R. Acad. Sciences*.
- Nouvelles recherches sur la nature du chondriome et ses rapports avec le système vacuolaire. — *Bull. Soc. Bot. de France*.
- 1919. — Sur la distinction du chondriome des auteurs en vacuome, plastidome et sphérome. — *C. R. Acad. Sciences*.
- DEBEYRE. 1910. — Morphologie du lobule hépatique. — *Bibliog. anat.*, 19.
- 1912. — Circulation porte du lobule hépatique. — *Bibliog. anat.*, 22.
- DEFLANDRE. 1904. — La fonction adipogénique du foie dans la série animale. — *Journal Anat. et Physiol.*
- DEVAUX. 1907. — Beiträge zur Glycogenfrage. — *Ziegler's Beiträge*, 41.
- DIETRICH UND HEGLER. — Die morphologischen Veränderungen aseptisch aufbewarther Organe in ihren Beziehungen zur Autolyse und fettigen Degeneration. — *Arbeit a. d. pathol. Inst. Tübingen*, 4.

- DIETRICH. 1903. — Die an aseptisch aufbewarthen Organen auftretenden Veränderungen. — *Verh. d. deutsch. Pathol. Gessellschaft*, Kassel.
- 1908. Naphtolblausynthese und Lipoidfärbung. — *Centralblatt f. allg. Path. und pathol. Anat.*, 19.
- 1910. Die Störungen des zellulären Fettstoffwechsels. — *Ergebnisse der allg. Pathol. und pathol. Anat.*, 14.
- DOBELL. 1909. — Chromidia and the binuclearity hypothesis. — *Quart. Journ. of micr. Sc.*, 53.
- DSCHMAJLOWITSCH. 1913. — Zur Lehre von den Mitochondrien und einigen anderen plasmatischen Bestandteilen der Leberzellen (en russe). — *Ref. in Centralblatt für Anat.*, 1913.
- DUBOIS R. 1894. — Variations du glycogène du foie et du sucre du sang dans l'état de veille et l'état de torpeur chez la Marmotte. — *C. R. Biol.*, 46.
- 1896. — Physiologie comparée de la Marmotte. — *Annales de l'Université de Lyon*.
- DUBREUIL. 1911. — Transformations directes des mitochondries en graisse. — *C. R. Biol.* 70.
- Les mitochondries des cellules adipeuses. — *C. R. Biol.*, 70.
- 1913. — Le chondriome et le dispositif de l'activité sécrétoire aux différents stades des éléments cellulaires de la lignée connective descendants du lymphocyte. — *Archives d'Anat. microsc.*, 15.
- DUESBERG. 1910. — Les chondriosomes des cellules embryonnaires du Poulet et leur rôle dans la genèse des myofibrilles. — *Arch. f. Zellforsch.*, 4.
- 1915. — Recherches cytologiques sur la fécondation des Ascidiens et sur leur développement. — *Contributions to Embryology* n° 8. Publication n° 223 of the Carnegie Institution of Washington.
- EBNER (Von). 1907. — *Das Strukturproblem der Lebendensubstanz*. — Inauguralrede.
- EHRlich P. 1883. — Ueber das Vorkommen des Glycogens u. s. w. — *Zeitsch. f. klin. Med.*, 6.
- 1903. — Glycogen. — *Enzyelop. d. mikrosk. Technik*.
- ELLENBERGER UND BAUM. 1887. — Ueber die Erforschung der Lokalwirkungen der Arzneimittel durch das Mikroskop über ruhende und thätige Leberzellen. — *Arch. f. wiss. u. prakt. Tierheilk.* 13.
- Ueber die auf die Absonderung der Galle und die Tätigkeit der Leber einwirkenden Arzneimittel. (*Ibid.*), 13.
- EMBERGER. 1921. — Recherches sur l'origine et l'évolution des plastides chez les Ptéridophytes. — *Arch. de Morphol. Exp. et Gén.*, 1.
- ERHARD. 1910. — Studien über die Trophospongien zugleich ein Beitrag zur Kenntniss der Sekretion. — *Festchr. f. R. Hertwig*, 1.
- ERRERA. 1906. — Divers travaux sur le glycogène des Végétaux. — *Recueil de l'Institut Botanique (Université de Bruxelles)* 1.
- FAURÉ-FREMIET. 1909. — Sur la réaction de quelques mitochondries. — *C. R. Acad. Sc.*
- 1910. — La continuité des mitochondries à travers les divisions cellulaires. — *Anat. Anz.*, 36.
- 1911. — Étude sur les mitochondries des Protozoaires et des cellules sexuelles. — *Arch. Anat. microscop.*, 13.
- 1912. — Étude cytologique sur quelques Infusoires des marais salants du Croisic. (*Ibid.*), 14).
- 1913. — Le cycle germinatif chez l'*Arcaris megaloccephala*. (*Ibid.*), 15).
- FAURÉ-FREMIET, MAYER ET SCHAEFFER. 1909. — Sur la construction et le rôle des mitochondries. — *C. R. Biol.*, 66.
- Sur les réactions chimiques des mitochondries (*Ibid.*), 67).
- 1910. — Sur la microchimie des corps gras. Applications à l'étude des mitochondries. — *Arch. Anat. microscop.*, 11.
- Microchimie des corps gras. — *Anat. Anz.*, 26.
- FERRARI. 1898. — Beiträge zum Studium der Physio-pathologie der Leberzelle. — *Centralbl. f. allg. Path.*, 9.
- FICHERA. 1904. — Ueber die Verteilung des Glycogens. — *Beiträge zur path. Anat. u. allg. Pathol.*, 36.
- FIESSINGER. 1908. — Les altérations précoces de la cellule hépatique. — *Journ. de Phy siol. et Pathol. générale*, 10.

- FIESSINGER. 1909. — Contribution à l'étude des dégénérescences de la cellule hépatique au cours de certaines intoxications brutales chez les Batraciens. — *C. R. Biol.*, 66.
 — 1911. — La cellule hépatique. — *Revue générale d'Histologie*.
 FIESSINGER ET LYON-CAEN. 1910. — Les modifications et les altérations du chondriome chez les Mammifères. — *C. R. Biol.*, 68.
 FISCHER. 1901. — Untersuchungen über vitale Färbung. — *Anat. Hefte*, 52, 53.
 FISCHER. A. — 1899. — *Fixierung, Färbung und Bau des Protoplasmas*. — Jena.
 FISCHER AL. 1905. — Eine neue Glycogenfärbung. — *Anat. Anzeiger*, 26.
 FISCHER W. 1912. — Zur Kenntniss der Lokalisation des Fettes in der Leber. — *Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.*, 208.
 FISCHLER. 1904. — Ueber die Unterscheidung von Neutralfetten, Fettsäuren und Seifen im Gewebe. — *Centralb. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat.*, 15.
 — 1916. — *Physiologie und Pathologie der Leber*. Berlin.
 FISCHLER UND GROSS. 1905. — Ueber den histologischen Nachweis von Seife und Fettsäure im Tierkörper. — *Ziegler's Beiträge. Suppl.*, 7.
 FLEMMING. 1878. — Beiträge zur Kenntniss der Zelle. — *Arch. f. mikr. Anat.*, 16.
 — 1882. — *Zellsubstanz, Kern und Zellteilung*. — Vogel. Leipzig.
 FORSGREN. E. 1918. — Zur Kenntniss der Histologie der Leberzellen und der Gallensekretion. — *Anat. Anz.*, 51.
 GAGE. S.-H. 1908. — Permanent preparations of tissues and organs to show glycogen. — *Transac. Amer. Micr. Soc.*, 28.
 — 1916. — Glycogen in the nervous system. — *The Journal of comparative neurologie*, 27.
 GALEOTTI E LEVI. 1914. — Sui rapporti fra differenziazione morfologica e funzionale. — *Arch. f. Entwicklungsmekanik*, 37.
 GARNIER. 1897. — Les filaments basaux des cellules glandulaires. — *Bibl. Anat.*, 5.
 — 1899. — *Contribution à l'étude de la structure et du fonctionnement des cellules séreuses. Du rôle de l'ergastoplasma dans la sécrétion*. — Thèse de Doctorat de Nancy et *Journal de l'Anat. et Physiol.*, 36.
 — 1900. — Considérations générales sur l'ergastoplasme, protoplasme supérieur des cellules glandulaires, etc. — *Journal de Physiol. et Path. gén.*, 2.
 GARNIER ET SABAREANU. 1910. — Recherches sur l'autolyse aseptique du foie de Lapin normal. — *C. R. Biol.*, 68.
 GAULE. 1881. — Die geschlechtlichen Unterschiede in der Leber der Frosche. — *Arch. f. die gesammte Physiol.*, 84.
 GAUME. 1889. — *Contribution à l'étude du foie brightique*. — Thèse Paris.
 GIERKE. 1905. — Das Glycogen in der Morphologie der Zellstoffwechsels. — *Ziegler's Beiträge*, 37.
 GERAUDEL. 1905. — Régime circulatoire du foie. — *C. R. Biol.*, 57.
 — Circulation porto-sushépatique. — *C. R. Biol.*, 57.
 — Structure du foie. — *C. R. Biol.*, 57.
 — Double circulation capillaire. — *C. R. Biol.*
 GILBERT ET CARNOT. 1902. — *Les fonctions du foie*. — Naud. Paris.
 GILBERT ET JOMIER. 1908. — Cellules hépatiques claires. Travées hépatiques normales. — *Presse médicale*.
 — 1909. — Les cellules hépatiques claires; leur nombre relatif à l'état normal, leur charge glycogénée. — *Presse Méd.*
 — 1904. — Sur la localisation de la graisse dans les cellules hépatiques. — *C. R. Biol.*
 — Sur la présence et l'arrêt mécanique de graisse coalescente dans la lumière des capillaires du foie (*Ibid.*, 56).
 — Sur la teneur du foie en graisse pendant l'inanition de courte durée. (*Ibid.*)
 — Sur la teneur du foie en graisse suivant les régimes. (*Ibid.*)
 — 1905. — La graisse du foie dans ses rapports avec le moment de l'ingestion (*Ibid.*).
 — Notes sur les diverses localisations de la graisse hépatique. (*Ibid.*, 57).
 — Notes sur la teneur du foie en glycogène suivant les régimes (*Ibid.*).
 — Notes sur la teneur du foie en glycogène suivant le moment de l'ingestion (*Ibid.*).
 — Notes sur la répartition du glycogène hépatique à l'état normal et à l'état d'inanition (*Ibid.*).
 — Contribution à l'étude de la fonction adipopexique du foie. — *Arch. de Méd. Exp. et d'Anat. Pathol.*, 17.

- GILBERT ET JOMIER. 1906. — Étude histologique du foie pendant l'inanition. — *Bull. Soc. Anat.*, 8.
- 1907. — Structure de la cellule hépatique aux différents temps de la digestion. — *Bull. Soc. Anat.*, 9.
- GILBERT ET VILLARET. 1909. — Recherches sur la circulation du lobule hépatique. — *Arch. de Méd. Exp. et d'Anat. Pathol.*, 21.
- GOLDMANN E. 1909. — Die äussere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der vitalen Färbung. — *Beiträge zur klin. Chir.* 64.
- 1913. — Neue Untersuchungen über die äussere und innere Sekretion. — *Verh. d. Berl. Akad. d. Wissensch.*
- GOLODETZ UND UNNA. 1912. — Ueber Peroxydase und Katalase innerhalb der Zelle. — *Berl. klin. Wochenschrift*, 46.
- GRUBE. 1905. — Ueber Verteilung des Glycogens in der Leber. — *Pflüger's Arch.*, 107.
- GRUNWALD P. 1910. — Ueber die Abhängigkeit des Glykogens der Leber. — *Arch. f. experiment. Path.*, 64.
- GUERBET, MAYER et SCHAEFFER. 1910. — Sur les réactions microchimiques des corps gras. — *C. R. Biol.*, 68.
- GUERINI. 1907. — Sul comportamento dei granuli della cellula epatica, etc. — *Arch. norm. e. pat.* 61.
- GUIEYSSE-PELLISSIER. 1909. — Les différenciations protoplasmiques et l'activité cellulaire. — *Revue générale des Sciences*, 20.
- GUILLIERMOND. 1919. — Observations vitales sur le chondriome des végétaux et recherches sur l'origine des chromoplastides et le mode de formation des pigments carotiniens et xanthophylliens. — *Revue Gén. Bot.*, 31.
- 1920. — Sur la coexistence dans la cellule végétale de deux variétés distinctes de mitochondries. — *C. R. Soc. Biol.*, 83.
- 1921. — Sur les éléments figurés du cytoplasme chez les végétaux; chondriome, appareil vacuolaire et granulations lipidiques. — *Arch. de Biol.*, 31.
- Les constituants morphologiques du cytoplasme. — *Bull. Biol. de la France et de la Belgique*, 54.
- GRUZEWSKA ET FAURÉ-FREMIET. 1921. — Localisation du glycogène dans le foie et les muscles des Chiens nourris en vue de la production maximale de cette réserve. — *C. R. Acad. Sc.*, 172.
- HABAS. 1897. — Zur Frage über das Verhalten der Kuppfer'schen Zellen. u. s. w. — *Ergeb. der allg. Pathol.*, 4.
- HALL-BURTON. 1892. — The proteids of kidney and liver cells. — *The Journ. of Physiol.*, 13.
- HANDWERK. 1898. — Verhalten der Fettkörper zu Osmiumsäure und Sudan. — *Zeitsch. f. wissenschaft. Mikroskop.*, 15.
- HANES F. 1912. — Ueber das Vorkommen und die Bedeutung der anisotropen Lipoid in der Leber der Hühnembryon. — *Centralblatt. f. allg. Pathol.*, 23.
- HANSEMAN. 1896. — Ueber Fettinfiltration der Leber. — *Vichow's Arch.*, 148.
- HEIDENHAIN R. 1883. — Ueber feineren Bau der Leberzellen. — *Handbuch der Physiologie von Hermann*, 5.
- HEIDENHAIN M. 1907-1911. — *Plasma und Zelle*. — Iena.
- HELLY. 1914. — Leberfett und normale Organenverhältnisse. — *Verhandl. d. Anat. Gesell. Innsbruck*, 17.
- 1911. Studien über den Fettstoffwechsel der Leberzelle. — *Ziegler's Beiträge*, 51.
- HENNEGUY. 1896. — *Leçons sur la cellule*. — Paris.
- HERMANN UND KAYSER. 1879. — Ueber mikroskopische Veränderungen der Leberzelle während der Verdauung. — *Breslauer ärztliche Zeitsch.*
- HOEBER UND NAST. 1913. — Beiträge weitere zur Chemie der Vitalfärbung. — *Biochem. Zeits. I.*
- HOLMGREN. 1911. — Weiteres über die Trophospongien der Leberzellen. — *Anat. Anzeiger*, 22.
- 1903. — Weiteres über die Trophospongien verschiedener Drüsenzelle. — *Anat. Anzeiger*, 23.
- 1904. Beiträge zur Morphologie der Zelle. Verschiedene Zellarten. — *Anat. Hefte*, 25.
- HOTTINGER R. 1904. — *Ueber Leberverfettung nach experimentelle Infektion*. — Diss. Zurich.

- HOVEN. 1911. — Du rôle du chondriome dans l'élaboration des produits de sécrétion de la glande mammaire. — *Anat. Anz.*, 39.
- 1912. — Contribution à l'étude du fonctionnement des cellules glandulaires. — *Arch. f. Zellforschung*, 8.
- 1910. — Contribution à l'étude du fonctionnement des cellules glandulaires : du rôle du chondriome dans la sécrétion. — *Anat. Anz.*, 37.
- JACOBSTHAL E. 1909. — Ueber intravitale Fettfärbung. — *Verhand. d. deut. pathol. Gesell.*
- JOMIER, 1905. — *Contribution à l'étude du foie digestif.* — Thèse de Paris.
- JANNOVICA UND FICK. 1910. — Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Leber bei der Fettresorption. — *Wiener klinische Wochenschrift*, 23.
- KAN-KATO. 1909. — Beiträge zur Frage des mikrochemischen Nachweises des Glykogens. — *Pflüger's Arch.*, 127.
- KARWICKA. 1911. — Ueber das physikalische physiologische Vorkommen der doppeltbrechenden Lipoid. — *Ziegler's Beiträge*, 50.
- KASARINOFF. 1910. — Vergleichende Untersuchungen zur Histologie der Lipoide. — *Ziegler's Beiträge*, 49.
- KÖIRANSKY. 1904. — Ueber eigentümliche Gebilde in den Leberzellen der Amphibien. — *Anat. Anz.*, 25.
- KÖLLIKER. 1857. — Einige Bemerkungen über die Resorption des Fettes in Darne. — *Verhandl. d. Phys. Med. Gessellsch. zu Würzburg*, 7.
- KOLOSSOW. 1902. — Zur Anatomie und Physiologie der Drusenepithelzellen. — *Anat. Anz.*, 21.
- KOLTZOFF. 1906. — Studien über die Gestalt der Zelle. — *Arch. f. mikros. Anat.*, 67.
- KRAUSE. 1902. — Gibt es eine Vitalefärbung? — *Anat. Anz.*, 24.
- KREHL. 1890. — Ein Beitrag zur Fettresorption. — *Arch. f. Anat. u. Phys.*
- KULISH. 1891. — *Modifications des tissus pendant l'inanition.* — Thèse. Halle.
- KÜLZ. 1891. — *Beiträge zur Kenntniss des Glykogens.* — Marburg.
- KUPFFER. 1896. — Ueber die sogenannten Sternzellen der Leber. — *Arch. f. mikr. Anat.*, 54.
- KUSMINE. 1904. — Untersuchungen über die Eigenschaften der Lymphe. (Sechste Mitteilung). Ueber den Einfluss der Lymphagoga auf die Leber. — *Zeitsch. f. Biol.*, 46.
- LAGUESSE. 1900. — Sur les paranuclei et le mécanisme probable de l'élaboration de la cellule hépatique de la Salamandre. — *C. R. du XIII^e Congrès internat. de Médecine*. Paris.
- 1912. — Méthode de coloration vitale des chondriosomes par le vert Janus. — *C. R. Biol.*, 73.
- 1905. — Le Pancréas. — *Revue générale d'Histologie*.
- LAGUESSE ET DEBEYRE. 1912. — Sur les formes des chondriosomes dans quelques glandes salivaires traitées par le vert Janus. — *C. R. Biol.*, 73.
- LAHOUSSE. 1887. — Contribution à l'étude des modifications morphologiques de la cellule hépatique pendant la sécrétion. — *Arch. Belges de Biologie*, 7.
- LALAUZIE (de). 1911. — *Contribution à l'étude de la circulation intrahépatique.* — Steinheil. Paris.
- LAMS. 1904. — Contribution à l'étude de la genèse du vitellus dans l'ovule des Téléostéens. — *Arch. d'Anat. micros.*, 6.
- 1907. — Contribution à l'étude de la genèse du vitellus dans l'ovule des Amphibiens. — *Arch. d'Anat. micros.*, 9.
- LANGLEY. 1882. — Preliminary account of the structure of the cells of the liver, etc. — *Proceed. of the Royal Society*, 34.
- LANGLEY. 1886. — On the variations in the amount and distribution of fat in the liver-cells of the Frog. — *Proc. of the Royal Society*, 39.
- LAUNOY. 1903. — *Contribution à l'étude des phénomènes nucléaires de la sécrétion.* — Thèse Paris.
- 1904. — La cellule hépatique au cours de l'autolyse aseptique. — *C. R. Biol.*, 56.
- 1905. — La cellule hépatique au cours de l'autolyse aseptique. — *C. R. Biol.*, 57.
- 1908. — Premières conclusions relatives à l'étude histo-physiologique de l'autolyse aseptique du foie. — *C. R. Biol.*, 65.
- Nouvelle contribution à l'étude histologique de l'autolyse aseptique du foie. — *C. R. Biol.*, 65.

- LAUNOY. 1910. — Sur la mise en évidence dans la cellule hépatique du Lapin de corps granuleux différents des mitochondries. — *C. R. Biol.*, 68.
- Action du bleu de Giemsa sur des granulations hépatiques non mitochondriales électivement colorables *post vitam* par les solutions diluées de bleu de crésyl brillant. — *C. R. Biol.*, 68.
- 1908. — Contribution à l'étude histo-physiologique de l'autolyse aseptique du foie. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 23.
- 1910. — Sur certaines enclaves protoplasmiques de la cellule hépatique. — *C. R. Acad. Sc.*
- LEVI. 1906. — I condriosimi nelle cellule secernente. — *Anat. Anz.*, 23.
- LEWIS (R. AND H.). 1915. — Mitochondria in tissue cultures. — *The American Journal of Anat.*, 17.
- LEWITSKY. 1911. — Ueber die Chondriosomen in Pflanzischenzellen. — *Ber. d. deutsch. botan. Gesel.*, 28.
- 1912. — Die Chloroplasten Anlagen in lebenden und fixierten Zellen von *Elodea Canadensis* (*Ibid.*, 29).
- Vergleichende Untersuchungen über die Chondriosomen in lebenden und fixierten Pflanzenzellen. (*Ibid.*, 29).
- LINDEMANN. 1899. — Ueber pathologische Fettbildung. — *Ziegler's Beiträge*, 25.
- LOEWENSTEIN. 1908. — Beitrag zur Lehre von der granulären Fettsynthese. — *Verh. d. deutsch. Pathol. Gesellschaft*, 12.
- LOYEZ. 1909. — Les premiers stades de la vitellogénèse chez quelques Tuniciers. — *C. R. Ass. Anat. Nancy*.
- 1911. — Sur la structure de l'oocyte de la Femme. — *C. R. Ass. Anat. Paris*.
- LUBARSCH. 1903. — Glykogen. — *Enzykl. d. mikrosk. Technik*.
- 1910. — Störungen des cellulären Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels. — *Jahres. ärztl. Fortb. I.*
- LUKIANOW. 1897. — Sur les modifications de volume des noyaux des cellules hépatiques chez la Souris blanche sous l'influence de l'inanition complète et incomplète, comparativement à l'alimentation normale. — *Arch. des Sc. Biol. Saint-Petersbourg*, 6.
- LUNA E. 1913. — Lo sviluppo dei plastosomi negli Anfibi. — *Arch. f. Zellforschung*, II.
- MAGNAN A. 1911. — Le régime alimentaire et les variations du foie chez les Oiseaux. — *Compte rendu de l'Association française pour l'avancement des sciences*. Dijon.
- MANASSEIN. 1867. — Beiträge zur Lehre von der Inanition. — *Botkin's Arch.*
- MANGNOT. 1922. — *Les constituants morphologiques du cytoplasme des Algues*. — Thèse de doctorat ès-sciences, Paris et *Archives de Morphologie générale et expérimentale*.
- MANN. 1902. — *Physiological Histology. Method and theory*. — Oxford.
- MARGARET AND LEWIS. 1917. — Mitochondria and others cytoplasmic structure in tissue cultures. — *American Journal Anat.*, 17.
- MASUDA. 1911. — Untersuchung über die Zellfunktion mit Hilfe der Vitalefärbung. — *Zeitschrift f. exper. Pathol.*, 9.
- MAWAS. 1912. — Sur un nouveau procédé de coloration de la graisse dans les tissus. — *C. R. Ass. Anat. Rennes*.
- MAXIMOW. 1901. — Beiträge zur Histologie und Physiologie der Speicheldrüse. — *Arch. f. mikr. Anat.*, 58.
- 1916. — Sur les méthodes de coloration et de fixation des chondriosomes. — *C. R. Biol.*, 78.
- MAYER. 1872. — Ueber Veränderungen der Leberparenchyms bei dauerndem Verschluss des Ductuscolledocus. — *Oster. Med. Jahrb.*, Heft 2.
- MAYER, RATHERY ET SCHAEFFER. 1909. — Lésions expérimentales des cellules du foie. — *C. R. Biol.*, 67.
- 1910. — Réactions des cellules hépatiques à diverses substances organiques (*Ibid.*).
- Sur les propriétés des mitochondries de la cellule hépatique normale (*Ibid.*).
- Sur l'aspect et les variations des mitochondries de la cellule hépatique. (*Ibid.*)
- Lésions expérimentales de la cellule hépatique. — *Arch. de Méd. expér. et d'Anat. Pathol.*, 22.
- 1912. Sur le protoplasme de la cellule hépatique. — *C. R. Biol.*, 73.
- Sur les mitochondries de la cellule hépatique (*Ibid.*, 72).

- MAYER, RATHERY ET SCHAEFFER. 1914. — Variations expérimentales du chondriome hépatique (*Ibid.*, 76).
- Les granulations ou mitochondries de la cellule hépatique. — *Journal de Physiol. et de Pathol. générale*, 16.
- MEVES. 1908. — Die Chondriosomen als Träger erblicher Anlagen. Zytologische Studien am Hühnerembryo. — *Arch. f. mikr. Anat.*, 72.
- 1914. — Was sind die Plastosomen? — *Arch. f. mikr. Anat.*, 85.
- 1918. — Ueber Umwandlung von Plastosomen in Sekretkügelchen nach Beobachtungen an Pflanzenzellen. — *Arch. f. mikr. Anat.*, 90.
- METZNER R. 1890. — Ueber die Beziehungen der Granula zum Fettansatz. — *Arch. f. Anat. u. Physiol.*
- 1894. — Beiträge zur Granulalehre. — *Arch. f. Anat. u. Phys.*
- 1907. Ueber die histologischen Veränderungen der Drüsen bei ihrer Tätigkeit. — *Handbuch der Physiol. von W. Nagel*, 2.
- MICHAELIS. 1900. — Die Vitalefärbung; eine Darstellungsmethode der Zellegranula. — *Arch. f. mikr. Anat.*, 55.
- 1910. — Die Theorie des Färbeprozesses. — *Oppenheimer Handbuch der Biochemie des Menschen*, 2.
- MILLER. 1916. — *Anatomy and Histology of the liver*. — London.
- MORPURGO. 1889. — Ueber den physiologischen Zellenbildungsprozess während der akuten Inanition des Organismus. — *Ziegler's Beiträge*, 4.
- Mesure des noyaux dans l'inanition. — *Archives italiennes de Biologie*, 12.
- NAGEOTTE. 1922. — *L'organisation de la matière*, etc. — Alcan. Paris.
- NATHAN. 1908. — *La cellule de Kupffer*. — Thèse Paris et *Journal de l'Anatomie*.
- NATTAN-LARRIER. 1903. — La graisse, le glycogène et l'activité cellulaire dans le foie du nouveau-né. — *C. R. Biol.*, 55.
- Formation de la graisse dans le foie du fœtus. — *C. R. Biol.*, 55.
- NEUMANN. 1869. — Ueber die Wirkung der Karbolsäure auf den tierischen Organismus. — *Virchow's Jahresberichte*.
- NEUMANN A. 1888. — *Ueber den Einfluss von Giften auf die Grösse der Leberzellen*. — Inaug. Dissert. Berlin.
- NAUWERCK. 1899. — Leberzellen und Gelbsucht. — *Münchener Med. Wochenschrift*.
- NICOLAS. 1892. — Contribution à l'étude des cellules glandulaires. — *Arch. de Physiol. normale et pathol.*, 4.
- NOËL. 1921. — Sur l'élaboration de grains de sécrétion par le chondriome de la cellule hépatique chez la Grenouille. — *C. R. Biol.*, 84.
- Sur quelques attitudes fonctionnelles du chondriome de la cellule hépatique. — *C. R. Acad. d. Sciences*.
- Sur un mode d'élaboration de graisse osmio-réductrice par la cellule hépatique de la Souris blanche. — *C. R. Biol.*, 85.
- 1922. — Influence du régime alimentaire sur la morphologie de la cellule hépatique de la Souris blanche. — *C. R. Biol.*, 85.
- Sur l'existence d'une zone de suppléance dans le lobule hépatique. — *C. R. Biol.*
- Sur des phénomènes de condensation de corps gras à la surface des mitochondries. — *C. R. Acad. d. Sciences*.
- NUSSEBAUM. 1883. — Ueber den Bau und die Tätigkeit der Drüsen. — *Arch. f. mikr. Anat.*, 23.
- OCHOTIN. 1885. — *Pathologische anatomische Veränderungen bei hungernden Kaninchen* (cité d'après Traina).
- OPPEL. 1898-1902-1904. — Referat über Verdauungsapparat in *Ergebnissen der Anatomie und Entwicklungsgeschichte*.
- 1900. — *Lehrbuch der vergleichenden mikroskopischen Anatomie der Wirbeltiere*. Iena.
- 1910. — Ueber Verfettung der Leberzelle nach Phosphorevergiftung u.s.w. — *Arch. f. Entwicklungsmekaniik der Organismen*, 30.
- ORTNER-SCHONBACH. 1913. — Zur Morphologie des Glycogens bei Trematoden und Cestoden. — *Arch. f. Zellforschung*, 11.
- PARI. 1913. — Sur quelques granulations intracellulaires qui se colorent avec des méthodes vitales. — *Arch. Ital. de Biol.*, 59.
- PATON. 1894. — On the fats of the liver. — *Brit. Assoc. for the Advancem. of Sciences*.
- 1896. — On the relationship on the liver to fats. — *Journal of Physiol.*, 12.

- PAULESCO. 1913. — Chez un Chien inanité, le foie subit-il une diminution de glycogène? — *C. R. Biol.*, 74.
- Chez un Chien alimenté, le glycogène est-il distribué dans tous les lobes? — *C. R. Biol.*, 74.
- 1914. — Origine du glycogène. — *C. R. Biol.*, 75.
- PAVY. 1858. — The influence of diet on the liver. — *Guy's hosp. Rep.*, 4.
- PETERSEN. 1904. — Ueber die Lagerung des Glycogens in dem Leberzellen des Kaninchen. — *Anat. Anz.*, 25.
- PFLUGER. 1903. — Glycogen. — *Arch. f. ges. Physiol.* 87.
- 1906. — Ueber Ernährung mit Eiweiss. — *Arch. f. ges. Physiol.*, 3.
- PILLIET. 1890. — Recherches sur la structure du foie chez les Sélaciens. — *C. R. Biol.*
- 1895. — Sur l'existence simultanée de zones différentes d'activité sécrétoire dans le foie. — *C. R. Biol.*, 47.
- POLICARD. 1909. — Notes histio-physiologiques sur la cellule hépatique.
1. Les formations filamenteuses de la cellule hépatique chez la Grenouille; modifications pendant la digestion. — *C. R. Biol.*, 66.
 - 2. Sur certaines formations colorables par l'hématoxyline ferrique dans la cellule hépatique des Mammifères. — *C. R. Biol.*, 66.
 - 3. Modifications protoplasmiques de la cellule hépatique des Mammifères sous l'influence d'intoxications massives. — *C. R. Biol.*, 66.
 - Sur la structure des mitochondries. — *C. R. Biol.*, 66.
 - 1910. — Contribution à l'étude de la sécrétion urinaire. Le fonctionnement du rein chez la Grenouille. — *Arch. Anatom. microscopique*, 12.
 - La structure de la cellule hépatique en fonctionnement normal chez le Chien. — *C. R. Biol.*, 68.
 - 1912. — Rôle du chondriome dans la formation des cristaux intracellulaires de la cellule hépatique. — *C. R. Biol.*, 72.
 - Attitudes fonctionnelles du chondriome de la cellule hépatique. Rapports des chondriosomes et du noyau. — *C. R. Biol.*, 72.
 - Sensibilité des chondriosomes aux élévations de température. — *C. R. Biol.*
- POLICARD ET MANGENOT. 1922. — Action de la température sur le chondriome cellulaire. Un critérium physique des formations mitochondriales. — *C. R. Acad. des Sc.*
- POLICARD ET NOËL. 1922. — Sur la valeur de la méthode de Vastarini Cresi dans la détection histo-chimique du glycogène. — *C. R. Biol.*, 86.
- PRENANT. 1898. — Sur le protoplasme supérieur. — *Journal de l'Anat. et de la Physiol.* 34 et 35.
- 1910. Les mitochondries et l'ergastoplasme. — *Journal de l'Anat. et de la Physiol.* 46.
- 1911. Mitochondries des organes graisseux. Démonstration. — *C. R. Ass. des Anat. Nancy.*
- 1913. Sur l'origine mitochondriale des grains de pigment. — *C. R. Biol.*, 74.
- PRENANT ET BOUIN. 1911. — Article « Foie ». *Traité d'Histologie*. — Paris.
- RAMOND. 1904. — Recherches histologiques sur l'action du foie sur les graisses. — *C. R. Biol.*, 56.
- 1905. — Action du foie sur les graisses. — *Journal de Phys. et de Pathol. génér.*, 7.
- 1908. — Sur l'état clair des cellules hépatiques. — *Presse médicale*.
- RANVIER. 1885. — Les membranes muqueuses et le système glandulaire. Le foie. — *Journal de micrographie.*, 9
- RATHERY. 1908. — Etat granuleux de la cellule hépatique normale. — *C. R. Biol.*, 65.
- 1909. — La cellule hépatique normale. — *Arch. de Méd. exp. et d'Anat. pathol.*
- RATHERY ET TERROINE. 1913. — Mitochondrie et graisse décelable histologiquement dans la cellule hépatique au cours des régimes variés. — *C. R. Biol.*, 75.
- RAUM. 1921. — Ueber künstliche Vakuoliesierung der Leberzellen beim Hunde. — *Arch. f. exper. Pathol.*, 29.
- REGAUD. 1901. — Étude sur la structure des tubes séminifères. — *Arch. d'Anat. micr.*, 4.
- 1908. Caractères histologiques généraux des enclaves lipidiques ne réduisant pas l'acide osmique. — *C. R. Biol.*, 65.
- 1909. Participation du chondriome à la formation des grains de ségrégation dans les cellules des tubes contournés du rein (chez les Ophidiens et les Amphibiens). — *C. R. Biol.*, 66.

- REGAUD. 1909. — Attribution aux « formations mitochondriales » de la fonction générale d'« extraction et de fixation électives » exercée par les cellules vivantes sur les substances dissoutes dans le milieu ambiant. — *C. R. Biol.*, 66.
- 1908. — Sur les mitochondries de l'épithélium séminal. — *C. R. Biol.*, 65.
- REGAUD ET MAWAS. 1909. — Sur les mitochondries des glandes salivaires chez les Mammifères. — *C. R. Biol.*, 66.
- Ergastoplasme et mitochondries dans les cellules de la glande sous-maxillaire de l'Homme. — *C. R. Biol.*, 66.
- Sur la structure du protoplasme dans les cellules séro-zymogènes des acini et dans les cellules des canaux excréteurs de quelques glandes salivaires de Mammifères. — *C. R. Assoc. des Anat.*, 11.
- RENAUT. 1897. — *Traité d'histologie pratique*.
- 1911. — De l'activité sécrétoire et de la fonction glandulaire. — *Revue de Médecine*.
- REUMBLER. — Das Protoplasma als physikalisches System. — *Ergeb. der Physiol.*, 14.
- RICHEL. — Article « Foie » du *Dictionnaire de Physiologie*.
- ROESSLE. 1907. — Ueber die Lokalisation des Fettes in der Leber. — *Verhandlung d. deutsch. pathol. Gesell.*, 11.
- ROMEIS. 1912. — Beobachtungen über Degenerationerscheinungen von Chondriosomen. — *Arch. f. mikrosk. Anat.*, 80.
- ROMIET. 1911. — Sur les mouvements intracytoplasmiques des mitochondries. — *C. R. Biol.*, 70.
- ROSENBERG. 1910. — Histologische Untersuchungen über das Leberglycogen. — *Beiträge zur pathol. Anat. und zur allg. Pathol.*, 49.
- ROSENFELD. 1904. — Ueber die Bildung von Fett aus Kohlenhydraten. — *Vortrag in der mediz. Sektion der Schlesischen Gesellsch. f. Vaterl. Kultur*. Breslau.
- ROUGET. 1859. — Des substances amyloïdes; de leur rôle dans la constitution des tissus animaux. — *Journal de la Phys. de l'homme et des animaux*, 2.
- RUDOLPH. 1912. — Chondriosomen und Chromatophoren. — *Ber. d. deutsch. Bot. Gesel.*, 29.
- RUSO. 1907. — Sull'origine dei mitochondrie, ecc. — *Rendiconti Accademia d. Lincei*, 16.
- SALVIOLI E SACCHETTO. 1921. — Ricerche sul metabolismo dei lipoidi e dei grassi nelle cellule epatiche di animali digiunanti. — *Gaz. d. Osp. e Clin.*, 42.
- SCHLATTER. 1902. — Kritisches zur Frage vom Bau der Leberzelle. — *Anat. Anz.*, 22.
- 1897. — Zur Histologie der Leber. — *Anat. Anz.*, 15.
- SCHMAUS. 1897. — Ueber das Verhalten des csmirten Fettes in der Leber. — *Münch. Med. Wochenschrift*, 44.
- 1900. — Zur Struktur der Leberzellen. — *Verhandlung d. deutsch. path. Gesell.*
- SCHMAUS UND ALBRECHT. 1899. — Zur funktionellen Struktur der Leberzelle. — *Festschrift f. Kuppfer*. Iena.
- SCHMAUS UND BOEHM. — Ueber einige Befunde in der Leber bei experimenteller Phosphorvergiftung. u. s. w. — *Virchow's Arch.*, 152.
- SCHMAUS. 1903. — Ueber Fixationbilder von Leberzellen. — *Centralblatt f. allg. Pathol.*, 14.
- SCHONDORF. 1903. — Ueber den Maximalwerth des Gesammtglycogengehalts von Hunden. — *Arch. f. d. Gesamt. Physiol.*, 99.
- SCHULEMAN. 1912. — Beiträge zur Vitalefärbung. — *Arch. f. mikros. Anat.*, 79.
- SCHULTZ. 1893. — Ueber den Fettgehalt beim Hunger. — *Pflüger's Arch.*, 66.
- SCHULTZE. O. 1911. — Genese der Granula in den Drüsenzellen. — *Anat. Anz.*, 38.
- SEESEN UND KRATSCHEMER. 1880. — Ueber Zuckerbildung in der Leber. — *Pflüger's Arch.*, 22.
- SEGRÉ. 1910. — La cellula epatica nelle differenti forme di alimentazione naturale. — *Arch. ital. di Fisiol.*, 8.
- SEITZ. 1906. — Die Leber als Vorrathskammer für Eiweissstoffe. — *Arch. f. d. gesamt. Physiol.*, 3.
- SJÖBERG. 1900. — Ueber das Formol als Fixierungsflüssigkeit. — *Anat. Anz.*, 17.
- SLOWZOW. 1904. — Ueber die Metamorphose und Lokalisation des Nahrungseiweisses in Leber, Blut und Muskel. — *Russ. Arch. f. Pathol. Klin. Med. u. Bacteriol.* (cité d'après Seitz).
- SONNERFELT. 1918. — Untersuchungen über den Bau der Leber bei Wirbeltieren. — *Anat. Hefte*, 55.

- STARKE. 1895. — Ueber Fettgranula und eine neue Eigenschaft des Osmiumtetroxyd. — *Arch. f. Anat. und Physiol.*
- STATKEWITSCH. 1894. — Ueber Veränderungen der Drüsengewebe beim Hungern. — *Arch. f. Exp. Physiol. und. Pharm.*, 33.
- STCHASTWY. 1898. — *Veränderungen der inneren Organe eines Menschen der 35 Tage hungerte.* — Kiew.
- STERLING ST. 1911. — Beitrag zur Histologie der Leber bei Säugern. — *Arch. f. Anat. und Physiol.*
- STROPENI. 1908. — Sopra una fine particolarità di struttura delle cellule epatiche. — *Boll. Soc. Med. Chir. Pavia.*
- TERNI. 1912. — Dimostrazione di condrioconti nel vivente. — *Anat. Anz.*, 41.
- TICHMENEFF. 1914. — Ueber Eiweisspeicherung in der Leber. — *Biochem. Zeitschrift*, 59.
- TOLDT UND ZUCKERHANDL. 1875. — Ueber Form und Testenveränderungen der mense. Leber während der Wachstums. — *Sitzungber. der Kayser. Akad. in Wien*, 72.
- TRAINA. 1903. — Ueber das Verhalten des Fettes und der Zellgranula bei kronischem Marasmus und akuten Hungerzuständen. — *Ziegler's Beiträge*, 35.
- UNNA. 1894. — The function of the sweat-glands in Man. — *British Journal of dermat.*
- VAN DER STRICHT. 1904. — La couche vittellogène et les mitochondries de l'œuf des Mammifères. — *Verhandlung. Anat. Gesell.*
- 1908. — Vitellogenèse dans l'ovule de la Chatte. — *Annales de la Soc. de Méd. de Gand.*
- VASTARINI-CRESI. 1907. — Un nuovo metodo di colorazione del glycogeno nei tessuti. — *Atti Accad. Med. Chir. Napoli. Anno* 41.
- 1909. Ulteriori ricerche sopra un nuovo metodo di colorazione del glycogeno nei tessuti. (*Ibid*), Anno 43.
- WATSON. 1907. — The influence of diet on the liver. — *The Lancet.*
- WEINLAND. 1907. — Physiologie der Leber. — *Handbuch der Physiol. von W. Nagel.*
- WETZEL. 1902-1903. — Die kolloidalen Hohlkörper der Eiweisssubstanz der Zellkerns. — *Verhandlung der Physiol. Gessell. Berlin.*
- ZIEGLWATTNER. 1911. — Ueber die Fixierung und Färbung des Glycogens und die mikroskopische Darstellung desselben gleichzeitig neben Fett. — *Zeitschrift f. wissenschaft. Mikrosk.*, 28.
- ZOJA L. E. R. 1891. — Intorno ai plastiduli fuscinoili. — *Mem. R. Ist. Lombardo di Sc. e Lettere*, 16.

Explication des planches.

PLANCHE I.

Types divers de cellules hépatiques à l'état vivant, examinées sans coloration, dans du sérum de Locke tiède.

- FIG. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7. — Les chondriosomes, pour la plupart filamenteux, tranchent par leur seule réfringence sur le fond protoplasmique.
- FIG. 8, 9, 10. — Les granulations graisseuses très réfringentes sont visibles au milieu de nombreux chondriocontes. En 10, un début de vésiculisation du chondriome.
- FIG. 11, 12, 13, 14. — Chondriosomes autolysés devenus vésiculeux.

PLANCHE II.

Cellules hépatiques à l'état vivant examinées dans du sérum de Locke mélangé de rouge neutre.

- FIG. 1. — Vacuoles de toutes tailles surtout abondantes autour du noyau, apparaissant en rouge.
- FIG. 2. — Vacuoles périnucléaires, de taille variable, colorées en rouge et chondriocontes non colorés visibles par leur réfringence propre.
- FIG. 3, 4. — Vacuoles périnucléaires et chondriosomes autolysés.

Le glycogène hépatique.

FIG. 5. — Vue topographique d'une préparation de foie fixée par l'alcool et colorée par la solution iodo-iodurée. Montage à l'huile de vaseline.

a) Le glycogène est chassé contre la face des cellules tournée vers le centre de la préparation.

b) Le glycogène est uniformément réparti dans les lobules, bien fixés, situés à la périphérie de la coupe; vers le centre de la préparation, au contraire, la coloration brune caractéristique est plus intense autour des veines qu'au niveau de la partie moyenne des travées.

FIG. 6. — Deux cellules hépatiques fraîches colorées par les vapeurs d'iode.

Le glycogène apparaît sous formes de plages diffuses, séparées les unes des autres par des espaces blancs représentant les travées protoplasmiques.

FIG. 7. — Préparation traitée par la méthode de Regaud, colorée par l'hématoxyline ferrique et l'orange G.

Les vastes plages claires, sillonnées par un fin réseau à larges mailles, sont occupées *in vivo* par le glycogène. Les chondriosomes sont accumulés dans les travées cytoplasmiques limitant les plages claires.

PLANCHE III.

Élaboration de la graisse par les chondriosomes.

FIG. 1. — Détail de préparations traitées par la méthode de Kull.

Premier stade de la condensation de très fines particules osmio-réductrices à la surface des mitochondries teintées en rouge.

FIG. 2. — Détail d'une préparation traitée par la méthode de Benda.

Mitochondries et chondriocontes colorés en violet et cerclés à leur périphérie d'une écorce osmio-réductrice.

FIG. 3, 4. — Deux cellules traitées par la méthode de Benda.

FIG. 5. — Cellules simplement fixées par le mélange de Meves et non colorées.

Au centre des cercles noirs d'acide osmique réduit on voit des plages grisâtres représentant le chondriosome élaborateur.

FIG. 6, 7. — Cellules fixées au formol salé et colorées au rouge écarlate.

Écorce grasseuse très fortement teintée entourant le chondriosome élaborateur très légèrement coloré en rose pâle.

PLANCHE IV.

Graisse hépatique. — (Fixation au formol salé, coloration au rouge écarlate).

FIG. 1. — Vue d'ensemble. Graisse très abondante à la périphérie du lobule autour des espaces portes; elle diminue progressivement au fur et à mesure qu'on se rapproche de la veine centro-lobulaire.

FIG. 2. — Dans la cellule, les granulations graisseuses sont uniformément réparties sans aucune tendance à la polarisation.

PLANCHE V.

*Lobule hépatique d'une Souris nourrie au lard gras.
(Méthode de Regaud, hématoxyline ferrique).*

1. — Cellules péricusépatiques (zone de repos permanent).

2. — Cellules de la partie moyenne des travées.

3. — Cellules situées à proximité des espaces porto-biliaires.

4. — Capillaires radiés intercellulaires.

5. — Espaces vides occupés *in vivo* par les granulations graisseuses intracellulaires.

Les vésicules graisseuses sont d'autant plus abondantes qu'on s'éloigne davantage de la veine centro-lobulaire (V. S. H.).

Les chondriosomes, au repos autour de V. S. H., en voie de transformation dans la zone moyenne, sont devenus des plastes à la périphérie du lobule.

PLANCHE VI.

Lobule hépatique d'une Souris nourrie au sucre de canne

(Méthode de Regaud, hématoxyline ferrique).

1. — Cellules périssushépatiques (zone de repos permanent).
2. — Cellules de la partie moyenne des travées.
3. — Cellules situées à proximité des espaces portobiliaires.
4. — Capillaires radiés intercellulaires.
5. — Plages claires, occupées *in vivo* par le glycogène et séparées les unes des autres par les trabécules cytoplasmiques renfermant le chondriome.

Les plages claires existent dans les cellules de la zone de repos permanent au même titre qu'ailleurs.

Les chondriosomes uniquement filamenteux autour de V. S. H., sont ensuite à un stade de plus en plus avancé du cycle évolutif sécrétoire à mesure qu'on s'approche de la périphérie du lobule; en ces points on rencontre surtout que des plastes.

PLANCHE VII.

Lobule hépatique d'une Souris nourrie au blanc d'œuf cuit.

(Méthode de Regaud, hématoxyline ferrique).

1. — Cellules périssushépatiques (zone de repos permanent).
2. — Cellules de la partie moyenne des travées.
3. — Cellules situées à proximité des espaces portobiliaires.
4. — Capillaires radiés intercellulaires.
5. — Cellules de la périphérie du lobule garnies de plastes albuminoïdes.

Les phases du cycle évolutif sécrétoire du chondriome sont ici particulièrement nettes.

PLANCHE VIII.

Vue d'ensemble des modifications subies par les cellules hépatiques au cours de la digestion et du jeûne de courte durée.

(Méthode de Regaud, hématoxyline ferrique).

Les cellules de la rangée supérieure (*a, a, a, a, a*) appartiennent à la zone de repos permanent.

Les cellules de la rangée moyenne (*b, b, b, b, b*) appartiennent à la zone intermédiaire variable.

Les cellules de la rangée inférieure (*c, c, c, c, c*) appartiennent à la zone péri-portale.

Le glycogène, dont la place est indiquée par les plages claires intracellulaires, existe en plus ou moins grande quantité dans toutes les cellules.

Le chondriome subit des modifications :

1 heure. — *a* et *b* sont morphologiquement au repos avec des chondriosomes filamenteux de calibre uniforme. *c* montre un début d'élaboration avec quelques formes en massue et quelques grains à queue.

2 h. 1/4. — *a* est au repos. *b* montre quelques formes de passage. *c* contient des formes de passage et des plastes définitivement constitués.

3 h. 1/2. — *a* est au repos. *b* contient des formes de passage et de très nombreux plastas. *c* ne contient que des plastas définitivement constitués.

L'élaboration est à son maximum.

4 h. 3/4. — *a* est au repos. *b* contient des formes de passage et des plastas, mais en moindre quantité qu'au stade précédent. *c* ne contient plus de plastas, mais quelques formes de passage et des chondriosomes en bâtonnets courts et trapus.

Il y a régression du processus élaborateur et régénération des chondriosomes initiaux.

6 heures. — *a* est au repos. *b* est au repos à peu près complet. *c* est au repos à peu près complet.

8 heures. — *a* est au repos. *b* et *c* montrent des formes de passage.

Il y a reprise du processus élaborateur.

10 h. 1/2. — *a* est au repos. *b* contient des formes de passage. *c* contient des plastas nombreux et des formes de passage.

L'élaboration atteint un second maximum.

18 heures. — On arrive à l'état de jeûne. Certains lobules (*a*, *b*, *c*,) fonctionnent comme précédemment. D'autres lobules sont au repos (*a'*, *b'*, *c'*). Remarquer que les cellules périportales (*c'*) des lobules au repos contiennent toujours quelques plastas et quelques formes de passage à côté de chondriosomes filamenteux (zone de fonctionnement permanent).

L'état de jeûne, dont la caractéristique essentielle est l'existence de deux catégories de lobules, existe dès la douzième heure et se retrouve à la vingt-quatrième heure. La seule différence réside dans le rapport du nombre des lobules au repos et des lobules en fonctionnement. Ce rapport varie dans de larges proportions suivant les animaux examinés.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	1
-----------------------	---

CHAPITRE I

Étude vitale de la cellule hépatique.

§ I. — <i>Observation de la cellule vivante.</i>	3
Technique	3
Constatations.. . . .	5
§ II. — <i>Etude postvitale</i>	8
§ III. — <i>Conclusions.</i>	8

CHAPITRE II

Le chondriome. 9

§ I. — <i>Historique.</i>	9
§ II. — <i>Technique.</i>	20
§ III. — <i>Recherches personnelles. Aspects offerts par le chondriome</i>	27
Les cellules à chondriome filamenteux	27
Les cellules à chondriome modifié.	29
Les produits élaborés par le chondriome	35
Les grains sidérophiles	35
Les grains à coque	41
La graisse intracellulaire	47
Destinée des chondriosomes élaborateurs.	52
Conclusions.	54
§ IV. — <i>La question des rapports du glycogène et du chondriome.</i>	55

CHAPITRE III

L'histo-physiologie du lobule. 59

A. — La zone de repos permanent.	61
B. — La zone de fonctionnement permanent	64
C. — La zone intermédiaire variable	65
D. — Conclusions	68

CHAPITRE IV

**Étude de l'influence des diverses conditions physiologiques
sur la structure de la cellule hépatique.**

§ I. — <i>Historique.</i>	68
§ II. — <i>Recherches personnelles</i>	78
A. — La cellule hépatique après application du régime exclusif	78
— après nourriture au lard gras	79
— — au sucre de canne.	85
— — au blanc d'œuf cuit.	89
Conclusions.	92
B. — Influence de la digestion et du jeûne de courte durée	95
La cellule hépatique observée 1 heure après le repas	96
— 2 h. 1/4 après le repas.	103
— 3 h. 1/2 —	106
— 4 h. 3/4 —	109
— 6 h. —	112
— 8 h. —	115
— 10 h. 1/2 —	118
— 12 h. —	121
— 18 h. —	125
— 24 h. —	128
Conclusions...	132

CHAPITRE V

Conclusions générales.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE.	142
EXPLICATION DES PLANCHES.	153

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté.

GÉOLOGIE : *Les phases glaciaires dans les Alpes.*

BOTANIQUE : *Les pigments anthocyaniques.*

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 11 juillet 1922.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

M. MOLLIARD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

P. APPELL.

1

2

3

6

4

5

7

8

11

8

9

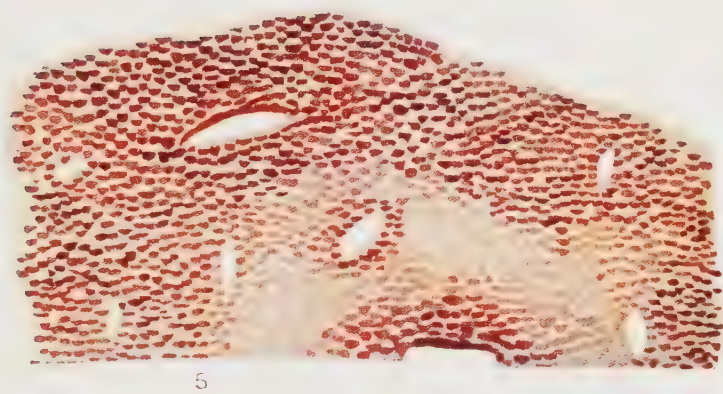
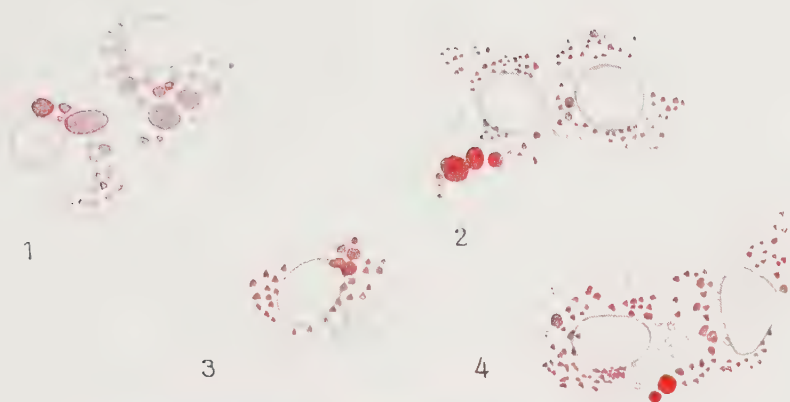
10

13

14

12

A. Guilliermond, ad. nat. del



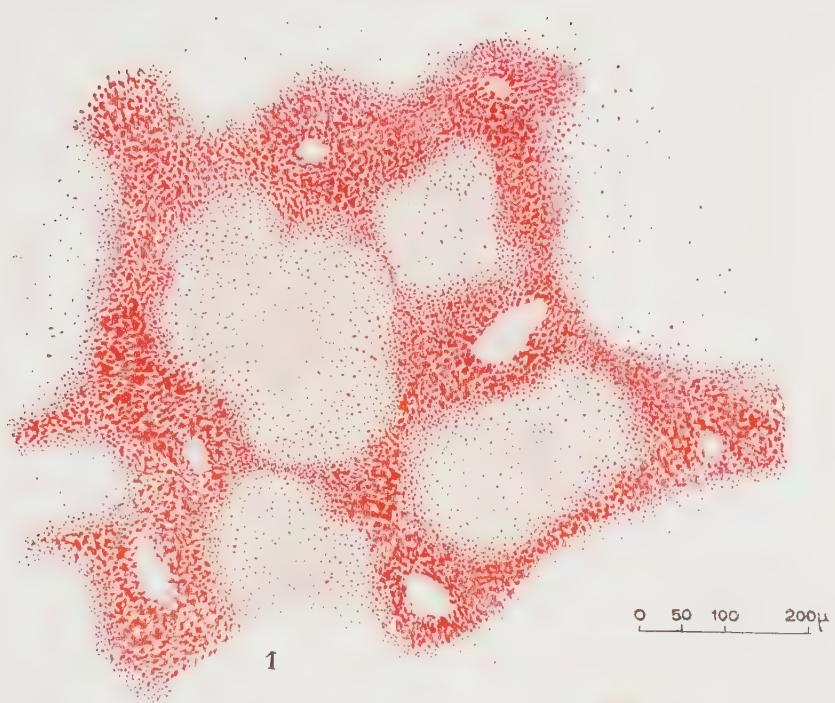
A. Guilliermond et G. Mangelot, del.

Demoulin, sc.



G. Mangenot, del.

Demoulin, sc.

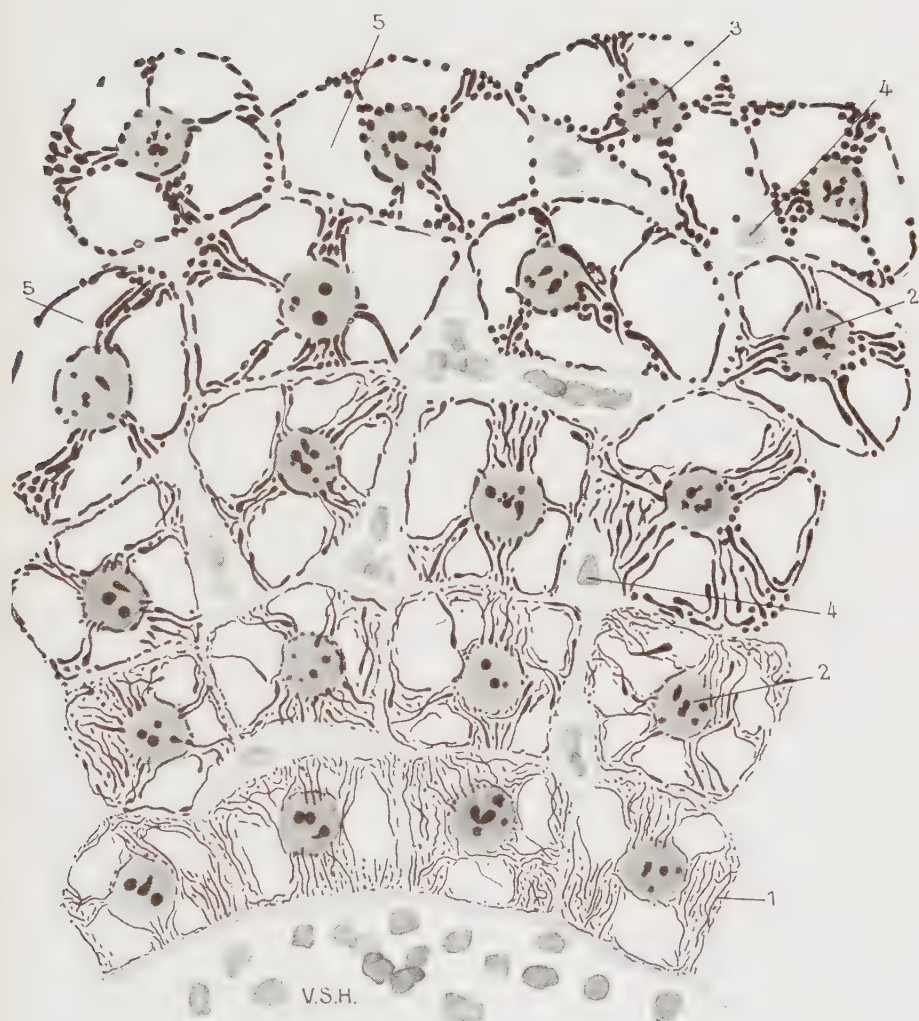


G. Mangenot, del.

Demoulin, sc.



G. Mangenot, a.d. nat. del



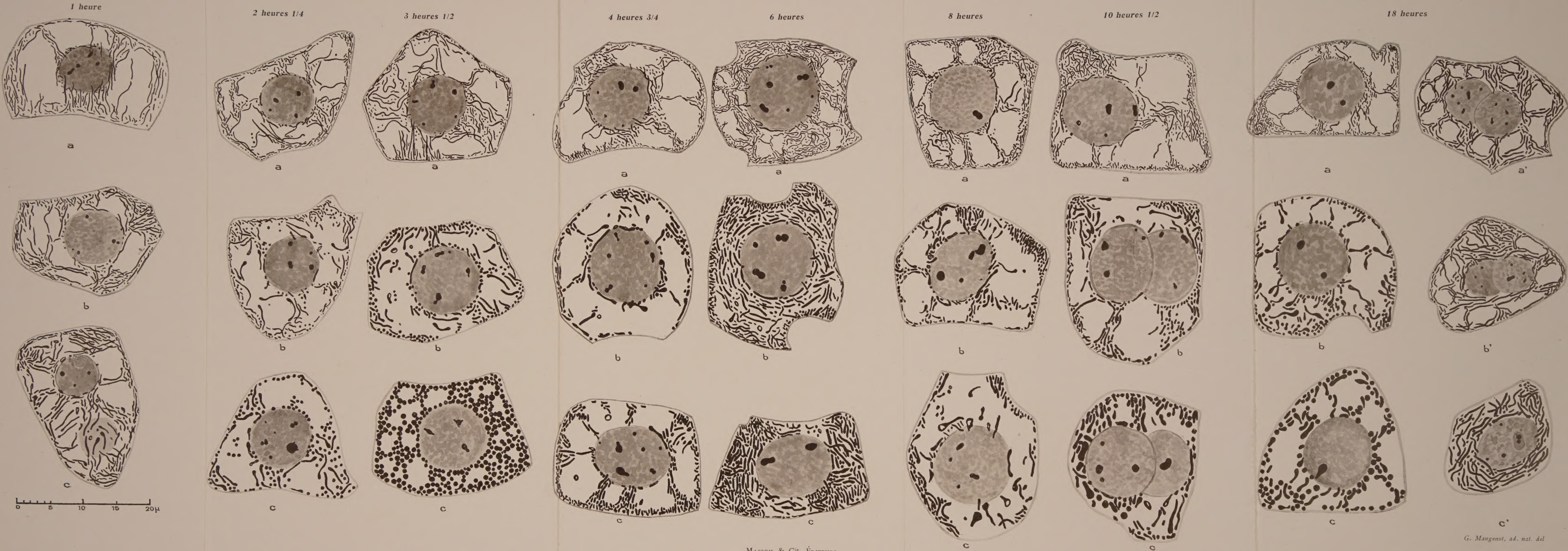
0 5 10 15 30 μm

G. Maignot, ad. nat. del



G. Mangelot, ad nat. del





COULOMMIERS

Imprimerie PAUL BRODARD.
